188

Docteur Jean-Pierre LOUVET

Exploration de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien par le Test à la Lysine 8 Vasopressine

(à propos de 34 observations)

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546526_0052

Exploration de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien par le Test à la Lysine 8 Vasopressine

(à propos de 34 observations)

Docteur Jean-Pierre LOUVET

Exploration de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien par le Test à la Lysine 8 Vasopressine

(à propos de 34 observations)

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6
—
1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BOULARD

Professeur de Pathologie Médicale - Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez toujours manifesté votre affectueuse bienveillance en suivant avec un intérêt renouvelé les étapes de notre formation.

Nous vous devons d'avoir été marqué par votre exemplaire sens clinique, la richesse de vos connaissances et de votre culture, la valeur de vos qualités humaines.

Notre dette envers vous est grande et nous essaierons de nous montrer digne de l'honneur que vous nous faites en nous recevant parmi vos élèves.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur DARNAUD

Professeur de Thérapeutique,
Membre de la Société Française de Gastro-Entérologie,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Vous ne nous avez ménagé ni votre enseignement, ni votre sollicitude.

Qu'il nous soit permis ici de vous remercier pour tout ce que vous avez apporté à notre formation et pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Monsieur le Professeur DENARD

Professeur d'Hydrologie - Médecin des Hôpitaux.

Vos connaissances, votre culture et votre sens de l'humour nous sont précieux. Nous sommes heureux de vous avoir pour juge et de vous témoigner notre admiration et notre gratitude.

Monsieur le Professeur BES

Maître de Conférence Agrégé de Médecine Générale et Thérapeutique.

L'enthousiasme inlassable qui vous anime, vos grandes connaissances sont pour nous un exemple. Nous vous remercions ici de l'intérêt amical que vous nous avez toujours manifesté.

Monsieur le Professeur ROCHICCIOLI

Maître de Conférence Agrégé de Pédiatrie et de Génétique Médicale.

Vous nous avez témoigné une amitié active lors de notre préparation à l'Internat. Nous vous prions de croire à notre profonde admiration et à notre grande reconnaissance.

A nos maîtres de la Faculté et des Hôpitaux
et particulièrement à :

Messieurs les Professeurs

SENDRAIL
LAGROT
BAZEX
PONS
MIGUERES
SUC
GLEIZES

A nos conférenciers d'Internat et tout spécialement à :

Messieurs les Docteurs

DUBOUCHER
SUDUCA
CABANNES
PASCAL
MICHAU
CARCY

A Madame le Docteur J. SALANOVA
Assistant des Hôpitaux

A Francis BAYARD

A Monsieur le Docteur BENNET

A tous nos camarades de l'Externat d'ALGER
et de l'Internat de TOULOUSE.

Nous tenons à remercier :

Monsieur le Professeur DOUSTE BLAZY
qui a permis la réalisation de ce travail.

Le Docteur SAINT MARC
qui nous a aimablement communiqué quelques observations personnelles.

Madame CAIRE
et les Secrétaires du Bloc d'Urgence Médicale.

Mademoiselle WINTER, Madame SALLES
et tout le personnel du Laboratoire d'Hormonologie
de la Clinique Obstétricale.

Mesdames les Surveillantes du Bloc d'Urgence Médicale
et de la Salle Claude-Bernard ainsi que leurs équipes
d'infirmières.
pour leur dévouement.

Le Laboratoire SANDOZ
pour l'aide précieuse qu'il nous a apporté.

INTRODUCTION

Nous rapporterons dans ce travail notre expérience de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par le test à la lysine - 8 Vasopressine (L.V.P.)*.

Ce corps synthétique, dont la structure s'apparente à celle du β C.R.F. est doué d'une activité hypophysiotrope marquée. Son utilisation doit contribuer à la détermination précise du niveau lésionnel dans les Insuffisances Surrénales fonctionnelles et à l'étude des dysfonctionnements diencéphalo-hypophysaires.

Dans une première partie :

Nous envisagerons en premier lieu, après un bref rappel physiologique de la régulation de la secrétion du cortisol, les bases expérimentales qui ont conduit à utiliser ce produit comme stimulateur de la fonction corticotrope hypophysaire.

Nous décrirons ensuite notre méthodologie.

Dans la seconde partie nous exposerons nos résultats.

— D'abord ceux obtenus chez des sujets témoins supposés sains et nous permettant de définir la réponse que nous considérerions comme normale.

— Ensuite ceux obtenus dans une série de 34 malades chez lesquels nous pensions mettre en évidence un déséquilibre fonctionnel surrénalien.

* Laboratoires Sandoz.

PLAN

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I. — RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

A. — *Mise en jeu de l'hypothalamus*

a) Taux périphériques des hormones circulantes

b) Les « stress »

B. — *Le C.R.F.*

C. — *A.C.T.H. et Cortisol*

CHAPITRE II. — PLACE DE LA LYSINE VASOPRESSINE PARMI LES TESTS D'EXPLORATION DE L'AXE HYPOTHALAMO - HYPOPHYSO - SURRENALIEN

A. — *Les tests d'exploration*

B. — *Historique*

C. — *Bases expérimentales*

CHAPITRE III. — METHODOLOGIE

A. — *Protocoles*

— Lysine Vasopressine par voie intra-veineuse

— Lysine Vasopressine par voie intra-musculaire

B. — *Justification*

— Choix de l'heure

— Choix de la dose

C. — *Tolérance*
— Voie intra-veineuse
— Voie intra-musculaire
— Etude synthétique

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE I. — RESULTATS NORMAUX

A. — *Choix des sujets témoins*

B. — *Analyse des résultats*

C. — *Comparaison avec les résultats de la littérature*

D. — *Comparaison avec le test à la métopirone*

CHAPITRE II. — APPLICATIONS PRATIQUES

A. — *Insuffisances hypothalamo - hypophyso - surrénaliennes*
1) Généralités
2) Résumés des observations
3) Analyse des résultats
a) Axe hypothalamo - hypophyso - surrénalien normal
b) Insuffisance surrénale primitive
c) Insuffisance surrénale fonctionnelle

B. — *Recherche d'une maladie de Cushing*
1) Généralités
2) Observations
3) Commentaires

C. — *Hypophysectomies*
1) Généralités
2) Observations
3) Commentaires

CHAPITRE I

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Trois éléments assurent une sécrétion de gluco-corticoïdes constamment adaptée aux besoins de l'organisme :

— l'hypothalamus,

— l'hypophyse,

— le cortex surrénal.

Chacun d'entre eux agit par élaboration d'une hormone propre dont la sécrétion règle la libération de celle du centre sous-jacent :

— le « corticotrophin releasing factor » ou C.R.F. pour le premier,

— l'« adrenocorticotrophin » ou A.C.T.H. pour le second et enfin,

— le cortisol ou hydrocortisone pour le dernier.

Ce système de régulation, fonctionnant en outre selon un processus dit de rétro-contrôle a été établi par Yates (181) ; il modifie et complète ceux proposés antérieurement (65, 66, 67). De plus, il semble, tout au moins chez l'animal d'expérience (III, 3) fonctionnel dès la deuxième partie de la gestation chez le fœtus.

A. — MISE EN JEU DE L'HYPOTHALAMUS

La mise en jeu de l'hypothalamus (éminence médiane surtout, et à un degré moindre tuber cinereum et infundibulum tuberien) à qui est dévolue l'activité C.R.F. (125, 158)] s'effectue sous l'influence de différents facteurs.

a) *Les taux périphériques des hormones circulantes.*

— L'administration de corticostéroïdes entraîne une diminution des taux d'hormone de libération de l'A.C.T.H. (176) dans l'hypothalamus.

— Inversement, quand la cortisolémie baisse, on observe une libération accrue de C.R.F.

— Quelques travaux expérimentaux (161, 42, 49) semblent montrer qu'une région située dans le plancher du III[e] ventricule, en avant de l'éminence médiane, est susceptible de règler la sécrétion de C.R.F. Ce centre de contrôle est sous l'étroite dépendance d'éléments supérieurs du système nerveux central. Son activité ne se manifeste qu'en deçà ou au-delà d'un certain niveau qui peut varier dans certaines conditions pathologiques.

b) De nombreux stimuli ou « stress » sont aussi susceptibles d'accroître la production de C.F.R. On peut tenter de les classer en deux catégories :

— Stress de type I, nécessitant pour être efficaces, l'intervention des centres encéphaliques supérieurs. Leur action peut être supprimé par l'administration de déxaméthasone.

— Stress de type II agissant sur l'éminence médiane par l'intermédiaire de la substance réticulée et ne pouvant de ce fait voir son action inhibée par la déxaméthasone.

B. — LE C.R.F.

Le facteur de libération de l'hormone corticotrope a vu son existence démontrée pour la première fois expérimentalement par Saffran et Schally (151) et a été retrouvé beaucoup plus récemment dans des extraits d'hypothalamus humains (157).

Contrairement à ce que pensaient Mc Cann et Brobeck (129) il ne s'agit pas de la vasopressine. De nombreux travaux ont en effet permis d'abandonner cette hypothèse (150, 76, 152, 77, 78, 79, 153, 85). Il y aurait de nombreuses substances susceptibles de stimuler la sécrétion d'A.C.T.H.

Ce sont de petits polypeptides avec principalement :

— une vasopressine ;

— un alpha 1 C.R.F.

— un alpha 2 C.R.F. dont la structure s'apparente à l'alpha M.S.H. dont il ne diffère que par le groupement qui bloque la serine terminale

— un bêta C.R.F., doué d'une activité plus forte que les précédents (154) contenant tous les amino-acides présents dans l'arginine vasopressine avec en plus une alanine, une sérine et une histidine (155)

Les C.R.F. sécrétés par l'hypothalamus sont acheminés vers l'hypophyse antérieure par les vaisseaux du système porte hypophysaire.

C.— A.C.T.H. ET CORTISOL

Le test à la Lysine Vasopressine s'adressant, ainsi que nous le verrons plus loin, plus particulièrement à l'exploration hypophysaire, nous serons beaucoup plus brefs en ce qui concerne les étapes suivantes de la régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes.

La libération de corticotrophine induite par le C.R.F. va à son tour agir sur la zone fasciculée du cortex surrénal pour stimuler la synthèse du cortisol.

A l'état basal, il existe un cycle circadien de ces deux hormones, celui de l'A.C.T.H. précédant celui du cortisol, le pic sécrétoire se situant entre 5 et 8 heures de matin (60, 130, 142, 56, 124, 175, 24, 139).

Le cortisol sécrété va d'une part se mettre en équilibre avec la cortisone, selon un processus rapidement reversible et d'autre part se lier à des protéines (transcortine surtout, albumine a un degré moindre). Cette liaison protéique a été utilisée par Murphy (132, 133, 134) pour la mise au point d'une méthode de dosage des corticoïdes plasmatiques.

Le cortisol enfin, non seulement agira sur les tissus « cibles », mais aussi sur les centres nerveux supérieurs

et l'hypophyse où il contribuera à la régulation de la vitesse de libération de l'A.C.T.H. qui pourrait en outre exercer une action de rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de C.R.F.

En conclusion, nous pourrions, en schématisant à l'excès, résumer ces relations cérébro-hypothalamo-hypophyso-surrénaliennes de la manière suivante (*fig.* 1) :

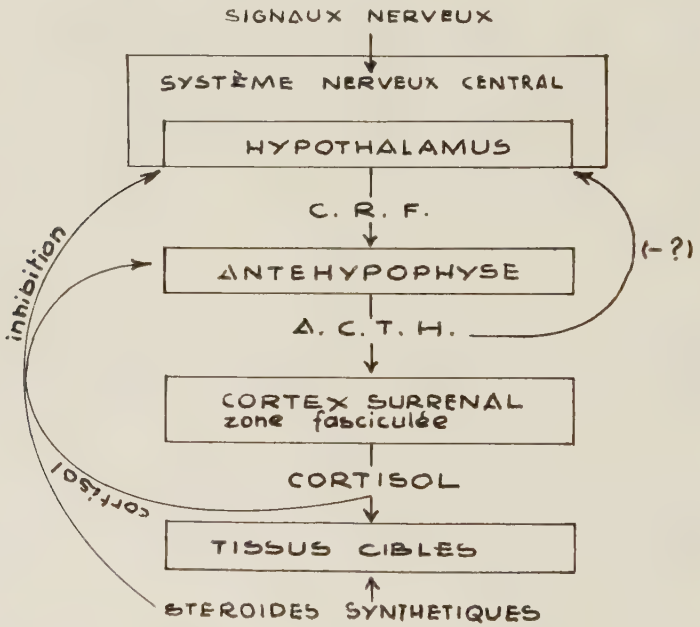

Fig. 1

— différentes informations (« stress », taux périphériques des corticoïdes circulants, ...etc.) sont analysées par le système nerveux central qui « renseigne » l'hypothalamus. Dès lors, la réaction s'effectue en cascade : C.R.F. —» hypophyse —» A.C.T.H. —» cortex surrénal —» cortisol —» réponse du tissu cible.

Ce schéma nous permet de situer les niveaux d'action des tests d'exploration cortico-surrénalienne et de replacer parmi eux le test à la Lysine Vasopressine.

PLACE DE LA LYSINE VASOPRESSINE PARMI LES TESTS D'EXPLORATION DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRENALIEN

A. — Nous voyons sur la *fig.* 2 les différentes possibilités offertes au clinicien pour l'exploration d'un dysfonctionnement cortico-surrénalien.

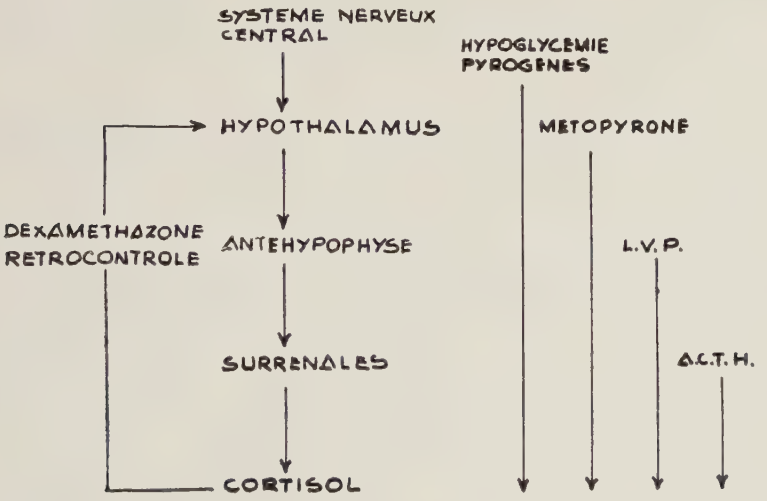

Fig. 2

— Existe-t-il un hyperfonctionnement ?

Une freination par la déxaméthasone (110) permettra de déterminer s'il dérive ou non d'une perturbation hypophysaire primitive.

— Met-on au contraire en évidence une hyposécrétion ?

Une épreuve de Thorn ou à la $\beta 1—24$ corticotrophine*

* Synacthène CIBA.

(131, 32, 116) offre les moyens d'une discrimination entre l'origine haute ou basse du déficit.

Un test à la Métopirone (109, 37, 96, 70, 87) renseigne sur l'aptitude du système hypothalamo-hypophysaire à répondre par une sécrétion de C.R.F. au déficit hormonal périphérique induit par le blocage de la II β hydroxylation.

Les mêmes renseignements sont fournis par la provocation de « stress » : test à l'insuline (75) ou aux pyrogènes (62, 97, 165, 100).

Cependant des lésions purement hypothalamiques sont susceptibles d'empêcher une hypophyse intacte de répondre à l'action de la métopirone ou des stimuli cités plus haut. On conçoit donc l'utilité de produits à action « C.R.F. Like » pouvant provoquer une libération d'A.C.T.H.

B. — Plusieurs produits ont ainsi été utilisés en clinique.

— Bernard Weil et col. (13) ont tout d'abord utilisé les extraits post-hypophysaires totaux en perfusion, en se référant à leur action sur les éliminations urinaires des stéroïdes surrénaux (urines de 24 heures la veille, puis le jour de la perfusion). Ce même auteur (14) ainsi que Rappaport et col. (147) et Bariety et col. (6) ont utilisé ces extraits post-hypophysaires mais en effectuant des dosages plasmatiques de corticoïdes.

— Si Linquette et col. (113) préconisent l'utilisation des alpha C.R.F. et bêta C.R.F., les difficultés d'obtention de ces corps en limitent nécessairement l'usage.

— Aussi, de nombreux auteurs, dont Bernard Weil (52, 15) utilisent un corps synthétique, la Lysine Vasopressine (80, 85, 105). Ce corps, même s'il n'est pas un facteur de libération physiologique pour les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse se comporte comme un C.R.F. et ce, probablement grâce à une taille moléculaire et une composition en acides aminés voisines (*fig.* 3).

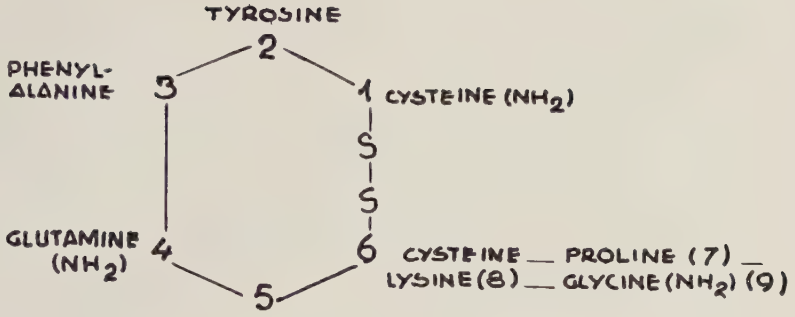

Fig 3

a) On a cependant reproché à ce test de ne pas agir exactement comme un C.R.F. et de posséder un pouvoir stimulateur direct sur les surrénales.

En 1959, Hilton et col. (87 bis) remarquent que la perfusion directe, dans des artères surrénaliennes de chiens hypophysectomisés, de 0,01 U./minute de Vasopressine, était susceptible de multiplier par six la cortisolémie des veines efférentes des capsules surrénales.

Cette constatation rejoignait celle antérieure de Royce et Sayers (149 bis) et semblait confirmée par Andersen et Egdhal (4).

b) En fait d'autres travaux expérimentaux semblent prouver la valeur de la Lysine Vasopressine en temps que facteur de libération de l'A.C.T.H.

En 1966, Sendrail et col. (160) observent une augmentation du taux de cortisol sanguin sous perfusion de Lysine Vasopressine chez les chiens intacts alors qu'aucune modification ne se produit après hypophysectomie.

La même année, mais avec des moyens d'investigations différents Yates et col. (180) démontrent l'action directe de ce polypeptide sur l'hypophyse de rats.

Dhariwal et col. (55) en 1969 n'observent pas d'augmentation de la corticostérone après injection intravei-

neuse de Lysine Vasopressine chez des rats hypophysectomisés.

Enfin, Hedge et col. (86) sont plus nuancés car, chez des rats prétraités par la déxaméthasone, ils ont obtenus une libération d'A.C.T.H. plus importante lorsque la Lysine Vasopressine était injectée dans l'hypothalamus que lorsqu'elle était administrée directement dans l'hypophyse. On pourrait ainsi en déduire que la structure chimique de ce produit lui permettrait de servir de précurseur à un ou plusieurs facteurs de libération et d'avoir une action hypothalamique plutôt que pituitaire.

c) Chez l'homme, il semble que la Lysine Vasopressine n'ait aucune action directe sur les surrénales (80) et qu'elle puisse provoquer une élévation de l'A.C.T.H. plasmatique (163).

D'autre part, les résultats cliniques obtenus par Gwinup (81, 82) Landon et col. (105), Bethge et col. (21), Greenwood et col. (75) sont suffisamment encourageants pour que nous puissions retenir cette épreuve dans l'exploration de l'hypophyse antérieure malgré certaines critiques (72).

METHODOLOGIE

A. — PROTOCOLES

Deux modalités d'administration du produit ont été employées :

a) *Voie intra-veineuse*

Perfusion intra-veineuse, entre 8 et 10 heures du matin, de 10 U. de Lysine Vasopressine dans 250 cc. d'une solution de sérum glucosé isotonique.

Prélèvement de 15 ml de sang sur trois gouttes d'Héparine avant la perfusion, puis 30', 60' et 120' après la mise en route de celle-ci.

Séparation du plasma des hématies par une centrifugation la plus précoce possible après la ponction veineune et dosage de 11 OH corticoïdes plasmatiques par une méthode fluorimétrique (9) dérivée de celle de MATTINGLY (126).

Ce protocole a été employé 11 fois.

b) *Voie intra-musculaire*

Injection intra-musculaire à 8 heures le matin de 10 U. de Lysine Vasopressine.

Prélèvement immédiatement avant, puis 30, 60, 90 et 120 minutes après l'administration de la Lysine Vasopressine, de 15 ml de sang sur Héparine.

Traitement des échantillons plasmatiques comme indiqué plus haut.

Treize témoins ont subi ce test.

B. — JUSTIFICATION DES PROTOCOLES

a) *Choix de l'heure*

Nous avons choisi de réaliser nos explorations à 8 heures le matin pour deux raisons :

◆ D'abord, par commodité :

— Sujets au repos complet et à jeun depuis au moins 12 heures.

— Activité hospitalière plus importante dans la matinée avec, en particulier présence d'un personnel médical à temps partiel susceptible de surveiller de façon très stricte les malades.

— Diminution du « stress » que pourraient représenter la mise en place d'une perfusion, un prélèvement sanguin ou une intra-musculaire ; la majorité des examens biologiques nécessitant des recueils sanguins le matin, nos patients avaient déjà subi des ponctions veineuses aux mêmes heures et dans les mêmes conditions. Nous n'avons pas en effet contrôlé l'absence d'augmentation de la cortisolémie après administration de placébo comme l'avaient fait certains auteurs (105, 177, 178).

◆ Ensuite

— Nous référant aux travaux de CLAYTON et col. (43) qui, étudiant l'action d'un composé à activité C.R.F. administré à différentes heures de la journée, ont montré que la libération d'A.C.T.H. était d'autant plus importante que le taux de cortisol était bas au moment de l'injection du produit, nous aurions dû choisir l'heure où la cortisolémie est la moins élevée du nycthémère, c'est-à-dire entre 20 et 23 heures (142).

— Toutefois, BROSTOFF et col. (36) n'ont observé aucune différence significative entre les résultats des tests réalisés le matin et ceux effectués l'après-midi.

— Enfin les taux des II OH corticostéroïdes plasmatiques n'ayant, à partir de 8 heures, que tendance à baisser, toute augmentation ne peut être expliquée que par une stimulation du cortex surrénal.

— C'est aussi la raison pour laquelle nous n'avons pas tenté de sensibiliser ce test en faisant absorber, la veille de l'exploration, 1 mg de déxaméthasone à nos patients, dans le but d'empêcher, pendant la nuit, la libération d'A.C.T.H. Cette sensibilisation, préconisée par Decourt et Bernard Weil (51) semblerait sans fondement si l'on considère les résultats obtenus par Clayton et col. (44) et Berthold et col. (19, 20). En réalité, des travaux expérimentaux récents (41, 55, 86) permettent d'éliminer une action bloquante de la dexaméthasone sur la libération d'A.C.T.H. par la Lysine Vasopressine, sauf si elle est injectée dans l'hypothalamus et non par voie générale.

b) *Choix de la dose*

Nous adressant à des adultes, nous ne sommes pas obligés de calculer la dose à injecter en fonction de la surface corporelle comme le font Nebusch (136) et Rochiccioli et col. (149).

Nous avons retenu la dose de 10 U. de Lysine Vasopressine en nous basant sur l'expérience de la plupart des auteurs et en particulier celle de Brostoff et col. (36).

Ces derniers ont en effet démontré que :

◆ La dose minima provoquant une augmentation de 5 mcg/100 ml de plasma du taux de cortisol était de 0.20 à 1.60 U lorsque le produit était administré par voie I.V. directe.

◆ En perfusion :

un débit assurant l'administration de 2 U./heure restait sans effet,

un débit réglé pour injecter 5 à 7 U par heure donnait une réponse satisfaisante,

un débit distribuant 3 U./heure permettait une meilleure tolérance du test mais avait une efficacité plus faible.

◆ Par voie intra-musculaire 5 U. étaient insuffisantes, alors que 10 U. donnaient pleinement satisfaction.

c) *Nous n'avons apprécié*

Les effets de la Lysine Vasopressine que sur la corticosurrénale. Pourtant certains auteurs avaient étudié l'action de la vasopressine sur la sécrétion ou la libération d'hormones hypophysaire autres que l'A.C.T.H.

QUABBE (145) a observé une augmentation des taux plasmatiques de l'hormone de croissance chez des sujets supposés normaux. Cette élévation était significativement plus marquée chez les femmes que chez les hommes. Si cette observation confirmait celle de GREENWOOD et LANDON (7) elle ne l'était pas par les travaux de BAUMAN (8).

Les expérimentations concernant l'action produite par la vasopressine sur la T.S.H. (63,83) ont donné des résultats extrêmement variés dépendant d'une part de l'animal d'expérimentation, et d'autre part de la posologie employée et des moyens de contrôle utilisés. Chez l'homme, Gilbert DREYFUS et col. (69) observent, après perfusion d'extraits post-hypophysaires totaux, une élévation de la courbe de fixation de l'I. 131 uniquement chez les insuffisants thyroïdiens. En ce qui nous concerne, nous n'avons remarqué, chez six malades chez lesquels fut pratiqué un test à la Lysine Vasopressine par voie veineuse, aucune élévation du P.B.I. (dosage avant, en fin de perfusion, et 3 heures après l'arrêt de celle-ci) alors que la réponse surrénalienne était bonne. Nous avons cessé depuis toute tentative d'appréciation de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien par cette méthode pensant que nous n'avions pas choisi le meilleur critère d'évaluation d'une activité de la Lysine Vasopressine sur la thyroïde.

C. — TOLERANCE

En évitant d'augmenter l'angoisse que pourrait ressentir le patient au cours de cet examen, nous pensons qu'une surveillance attentive est nécessaire. Nous avons pris l'habitude d'établir une courbe du pouls et de la tension artérielle avec contrôle tous les quarts d'heure et mention de tout élément anormal.

C'est ainsi que nous avons pu constater :

a) *Par voie intra-veineuse*

Cette voie d'administration est mal tolérée. Dès les premières minutes il se produit une vasoconstriction cutanée importante responsable d'une pâleur impressionnante. Dans 60 % des cas, nous avons noté l'apparition de douleurs abdominales extrèmement violentes (douleurs utérines chez la femme) mais sans les epreintes signalées par Strott et col. (163) et Gwinup (80).

Tout comme chez les sujets de Eddy (58) aucun de nos patients n'a ressenti de douleurs thoraciques, de paresthésies des extrémités ou de goût métallique (105, 166).

Le ralentissement de la perfusion ne permet pas toujours d'obtenir la cédation des douleurs. Nous avons dû interrompre trois fois le test (obs. 7, 18, 27).

Pour remédier à ces inconvénients, Bernard Weil préconisait en 1966 (15) l'adjonction de 0.12 g de papavérine et de 1 mg de sulfate d'atropine dans le liquide de perfusion ; Strott (163) prémédique lui aussi ses malades.

Takebe et col. (166) quant à eux préféraient l'usage du dimère de la Lysine Vasopressine dont l'efficacité, six fois supérieure à celle du monomère, permettrait, pour un même résultat, l'utilisation de doses n'entraînant aucun trouble.

b) *Par voie intra-musculaire*

Cette manière de réaliser le test semble beaucoup mieux tolérée.

Certes, il existe toujours une vasoconstriction spectaculaire des téguments, mais les viscéralgies sont d'une intensité bien moindre.

Jackson et Mowat (89) pour diminuer les effets secondaires et éviter ainsi qu'un « stress » d'ordre plus général n'interfère avec l'action de la Lysine Vasopressine, n'injectent que 5 U. de Lysine Vasopressine. La réponse des surrénales est, nous le verrons plus loin, moins importante que celle que nous avons obtenue.

c) *Quelle que soit la voie d'administration*

Nos malades se répartissent en trois groupes homogènes.

1) Dans un tiers des cas, aucune variation du pouls, ni de la tension artérielle n'a été observée.

2) Dans un tiers, nous avons noté une augmentation nette de la tension artérielle (+ 2 points pour la maxima et + 1 point pour la minima). Mais cette élévation tensionnelle était de courte durée et s'accompagnait d'une bradycardie.

Une seule fois nous avons été impressionnés par la réaction (minima + 4 points, devenant supérieure à 14 mm Hg et bradycardie à 40 pulsations/minute) survenue chez un de nos hypophysectomisés. Il est vrai que le malade était déjà hypertendu et que l'absence d'accidents antérieurs nous avait rendus confiants. Tout a rétrocédé avec l'arrêt de la perfusion. L'électrocardiogramme de contrôle n'a objectivé aucune lésion définitive.

3) Dans un tiers des cas enfin, au contraire la tension artérielle a chuté de façon modérée et ne s'est accompagnée d'aucune modification du pouls.

De cette étude sur la tolérance du produit nous pouvons retenir :

— Que la voie intra-musculaire est beaucoup mieux tolérée que la voie veineuse.

— Mais que l'utilisation d'une perfusion dont on peut régler le débit rend cette voie d'utilisation plus maniable.

— Que, quelle que soit l'intensité des phénomènes secondaires, l'importance de la réponse surrénalienne était identique.

Au total, l'efficacité du test nous semblant comparable quelle que soit la voie d'administration, nous préférons utiliser la Lysine Vasopressine en intra-musculaire et réserver l'autre utilisation aux cas où une surveillance plus stricte est nécessaire (hypertension artérielle modérée, par exemple).

RESULTATS NORMAUX

A. — CHOIX DES SUJETS TEMOINS

Nous avons sélectionné 23 malades hospitalisés dans le service pour diverses raisons (spasmophilie et dystonie neuro-végétative surtout) chez lesquels nous nous étions assurés du bon fonctionnement cortico-surrénal par :

— Une étude du cycle circadien de la cortisolémie au moyen de deux prélèvements effectués à 8 heures et 24 heures.

— Un test à la corticotrophine synthétique (9).

— Un test de freinage rapide par la déxaméthasone (138, 140, 33).

— Un test à la métopirone n'a pu être réalisé, dans un but comparatif, que neuf fois.

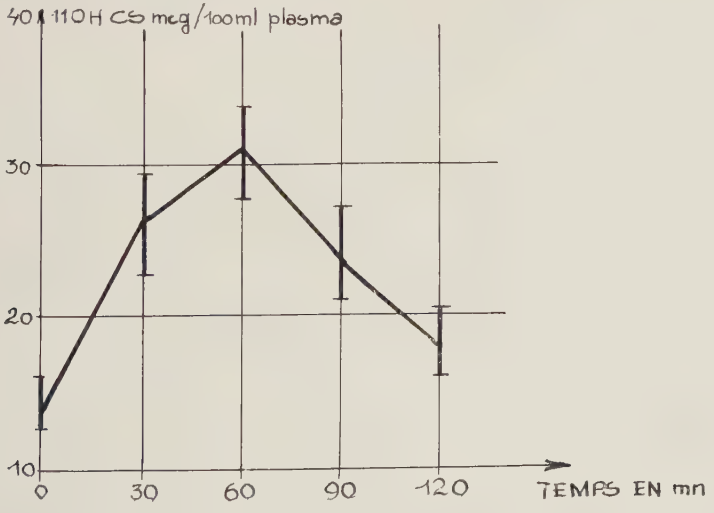

Fig. 4

B. — ANALYSE DES RESULTATS

Les résultats obtenus ont été réunis dans les tableaux 1, 2 et 3 et représentés *fig.* 4, 5 et 6.

a) Il existe une légère différence entre les cortisolémies de base :

Voie intra-veineuse .. 16.1 ± 1.58 mcg/100 ml plasma
Voie intra-musculaire . . 14.5 ± 1.34 mcg/100 ml plasma

Cette différence n'étant pas significative, nous ne l'interpréterons pas comme étant le reflet du « stress » occasionné par les préparatifs d'une perfusion.

b) Si nous considérons les valeurs obtenues aux différents temps du test nous voyons que :

— L'homogénéité des résultats est plus grande par voie intra-musculaire : au cours de cette épreuve 85 % des sujets ont une réponse maxima à la 60e minute alors que dans l'autre série nous n'en trouvons que 64 %.

— La stimulation est plus prolongée quand la Lysine Vasopressine est administrée par voie veineuse (*fig.* 5) à la 120e minute, nous relevons les taux suivants :

Voie intra-veineuse .. .. 28 mcg/100 ml ± 4.42
Voie intra-musculaire .. .. .. 18.4 mcg/100 ml ± 1.94

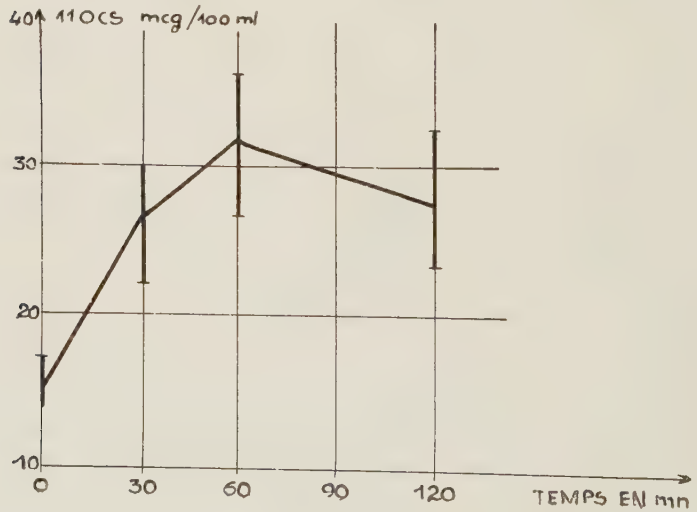

Fig. 5

TABLEAU N° 1

Test à la Lysine-Vasopressine : Voie intra-veineuse

— Résultats exprimés en mcg/100 ml de plasma pour les valeurs de II OH corticostéroïdes.

— Les temps sont calculés à partir du début de la perfusion.

— Delta : augmentation maxima par rapport au témoin.

N°	Nom	Age	Sexe	0	30	60	120	△
1	HG.	34	F.	19	22	32	26	13
2	V.M.T.	29	F.	15	19	32	36	21
3	R.P.	23	M.	17	27	26	13	10
4	N.J.	30	F.	18	24	25	32	14
5	MA.	35	F.	18	34	43	28	25
6	A.D.	29	F.	13	16	19	24	11
7	C.M.	22	M.		37	36	27	20
8	R.A.	19	F.	16	22	28		12
9	J.O.	40	F.	16	31	40	33	24
10	B.F.	27	F.	17	32	39	31	22
11	R.F	24	F.	11	21	24	34	23
Moyenne m = —— N° = 11				16,1	25,9	31,3	28,0	17,7
Valeurs extrêmes				11 19	16 37	19 43	13 36	10 25
Ecart type :				2,3	6,3	6,9	6,6	5,7
Ecart type relatif à la moyenne				0,71	1,90	2,07	1,98	1,73
Erreur absolue fixée pour un intervalle de confiance de 95 %.				1,58	4,24	4,52	4,42	3,9

TABLEAU N° 2

— Test à la Lysine-Vasopressine : Voie intra-musculaire.
— Les résultats des II OH corticostéroïdes plasmatiques sont exprimés en mcg/100 ml de plasma.
— Les temps sont calculés à partir de l'injection de L.V.P.
— Delta : augmentation maxima par rapport au témoin.

N°	Nom	Age	Sexe	0	30	60	120	△
1	C.A	50	F.	16	25	32	21	16
2	K.C.	30	F.	16	23	26	15	10
3	P.P.	25	M.	14	23	28	19	14
4	T. M.C.	28	F.	17	24	29	18	12
5	D.M.	25	F.	17	31	35	20	18
6	S.G.	27	F.	11	19	30	20	19
7	B.C.	28	M.	12	32	33	16	21
8	D.A.	22	F.	17	36	33	18	19
9	D.I.	32	F.	15	25	23	15	10
10	A.J.	40	M.	13	27	29	18	16
11	L.H.	30	F.	13	30	42	25	29
12	F.P.	30	M.	13	22	26	15	13
Moyenne m = —— N = 11				14,5	26,4	30,5	18,4	16,40
Valeurs extrêmes				11 17	19 36	23 42	14 25	10 29
Ecart type :				2,1	4,9	5,0	3,1	5,4
Ecart type relatif à la moyenne				0,61	1,42	1,44	0,88	1,55
Erreur absolue fixée pour un intervalle de confiance de 95 %.				1,34	3,12	3,17	1,94	3,42

TABLEAU N° 3

Comparaison des deux modes d'administration de la L.V.P.

	Nombre de dosages	Moyenne x	Ecart type	Moyenne des 2 séries x m	Ecart type des 2 séries	Erreur absolue
Témoins						
IV	12	14,5	2,11			
IM	11	16,1	2,34	15,25	2,47	± 1,07
30'						
IM	12	26,4	4,91			
IV	11	25,9	6,3	26,2	5,48	± 2,36
60'						
IM	12	30,5	4,98			
IV	11	31,3	6,86	30,9	5,85	± 2,53
120'						
IM	12	18,35	3,06			
IV	11	28	6,55	Différence significative P. < 0,001		
Delta						
IM	12	16,40	5,39			
IV	11	17,7	5,73	17,0	5,40	± 2,34

* Correspondant à un intervalle de confiance de 95 %.

Cette différence est nettement significative ($P. < 0.001$).

c) Si l'on compare maintenant l'élévation maxima des 11 OH corticostéroïdes plasmatiques au cours de l'épreuve par rapport au témoin, on constate une bonne corrélation entre les deux modalités d'administration de la Lysine Vasopressine.

Voie intra-veineuse .. .. $\Delta = 17.7 \pm 3.86$ mcg/100 ml

Voie intra-musculaire .. $\Delta = 16.4 \pm 3.42$ mcg/100 ml

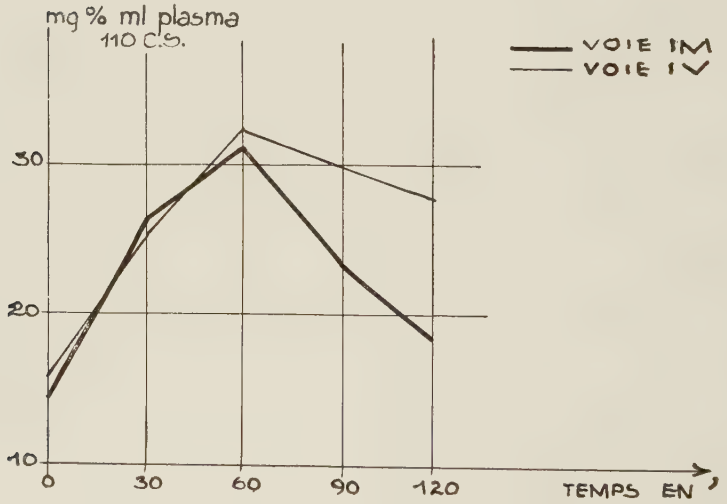

Fig. 6

d) Nous pensons pouvoir retenir ce critère pour apprécier la valeur du test, plutôt que le pourcentage d'augmentation par rapport au taux de base afin d'éliminer l'interférence possible d'éléments étrangers au test.

Pour illustrer ce fait, nous donnons ci-dessous (tableau 4) les chiffres trouvés chez deux malades présentant une hyperlipémie. Nous observons que si les taux plasmatiques semblent élevés, la réponse à la Vasopressine s'inscrit dans la normale.

Nom	Age	Sexe	Voie	O.	30 mn	60 mn	90 mn	120 mn	△
B.R.	55	M.	I.M.	38	47	58	50	39	20
S.H.	30	F.	I.V.	36	47	38	50	45	11

Test à la Lysine Vasopressine chez deux sujets présentant une hyperlipémie.

e) Cette étude des chiffres obtenus nous autorise à admettre comme normaux quelque soit le mode d'utilisation, les tests à la Lysine Vasopressine entraînant une élévation moyenne du taux des 11 OH corticostéroïdes plasmatiques de

$$17.0 \pm 2.34 \text{ mcg/100 ml plasma}$$

Nous pourrons en outre choisir, en fonction de chaque malade, la technique qui offrira le plus de sécurité, sachant que les corrélations existant entre les deux protocoles sont bonnes. Cela permet parfois de vérifier un résultat qui paraît aberrant en contrôlant une voie d'administration par l'autre.

Nous avons eu la surprise de constater le défaut d'augmentation des II OH CS plasmatiques à l'injection I.M. de la Lysine Vasopressine chez une jeune fille qui ne paraissait pas présenter d'insuffisance surrénalienne. L'utilisation d'une perfusion I.V. a objectivé une réponse normale. Une troisième épreuve, destinée à déterminer si l'absence de réponse surrénalienne la première fois était dûe à un défaut de résorption de la Lysine ou si la drogue utilisée était périmée, n'a pas été réalisée.

Nom	Voie	O.	30 mn	60 mn	90 mn	120 mn	△
R.A.	I.M.	16	14	17	17	15	1
	I.V.	16	22	28	17	27	12

— L'étude du tableau 3 nous montre que nous pouvons encore simplifier ce test en n'effectuant que deux dosages des II OH corticostéroïdes plasmatiques :

- le premier avant l'injection de Lysine Vasopressine
- le second une heure après.

C. — COMPARAISON DE NOS RESULTATS AVEC CEUX DE LA LITTERATURE

Nous avons réuni (tableau 6) quelques résultats relevés dans la littérature.

Les variations assez importantes que l'on constate sont dues au fait :

— que les explorations ne s'adressent pas à des groupes de sujets homogènes,

— que les doses utilisées sont extrêmement variables,

— que les horaires choisis pour la réalisation des tests n'étaient pas toujours identiques.

Afin d'éviter ces causes d'erreur, nous éliminerons les examens concernant les enfants (137, 136, 170, 149) pour ne retenir que les auteurs placés dans les mêmes conditions techniques que nous.

Malgré cela, l'échelle des valeurs est très étendue (11.3 mcg/100 ml de plasma à 23.6 mcg/100 ml). Il est vrai que les techniques d'évaluation des stéroïdes plasmatiques ne sont pas standardisés. En particulier, CROUGHS (46) qui obtient l'augmentation la plus faible ne dose que le cortisol, qu'il sépare de la corticostérone par chromatographie. Or, sous l'effet d'une stimulation par l'A.C.T.H. (endogène ou exogène), la corticosurrénale secrète proportionnellement plus de corticostérone que de cortisol (143).

Nos résultats par contre, sont conformes à ceux obtenus par les auteurs qui utilisent une méthode de dosage fluorimétrique semblable à la nôtre (98, 18, 64).

TABLEAU N° 6

Résultats du test à la L.V.P. relevés dans la littérature

Auteurs	Année	Doses	voie l'admi	Horaire	mcg/ 100	Corps utilisé
Gwinup G.	1965	10 U	I.M.	matin	23,6	L.V.P.
Landon et col.	1965	5 U/h	I.V.	matin	13,1	L.V.P.
Nelson et col.	1966	5 U/h	I.V.	—	13	L.V.P.
Nebusch	1967	3 U/m2	I.V.	—	30	L.V.P.
Strott et col.	1967	0,073/kg	I.V.	après-midi	20,4	L.V.P.
Brostoff et col.	1968	5 U/h 10 U	I.V. I.M.	matin après-midi	15,9	L.V.P.
Eddy	1968	—		matin	10,28	L.V.P.
Jenkins	1968	10 U	I.M.	matin	17	L.V.P.
Takebe et col.	1968	4 U 0,5	I.V. I.M.		9,2	L.V.P.
Tucci et col .	1969	5 U/h	I.V.	—	8,4	L.V.P.
Bethge	1970	5 U/h	I.V.	matin	18	L.V.P.
Croughs	1970	10 U	I.M.	matin	12,8	L.V.P.
Level et col.	1971	10 U	I.M.	matin	11,3	L.V.P.
Bernard-Weil	1971		I.V.	matin	15	L.V.P.
Ferrari et col.	1971	5 U/h	I.V.	matin	17	L.V.P.
Rochiccioli et col.	1971	3 U/m2 6 U/m2	I.V. I.M.	matin	27	L.V.P.

D. — COMPARAISON AVEC LE TEST A LA METOPIRONE

Parmi les patients dont nous avons testé la réactivité hypophysosurrénalienne par injection de la Lysine Vasopressine, neuf ont en outre subi un test à la Métopirone (Méthopyrapone SU 4885) *fig.* 7.

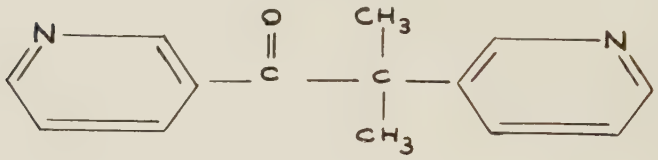

Fig. 7

Le principe de ce test est le suivant (95, 96, 70, 71) :

Le SU 4885, en inhibant l'enzyme responsable de la IIβ hydroxylation du noyau prégnane au cours de la synthèse des corticostéroïdes, bloque de façon efficace la production de cortisol, de corticostérone et d'aldostérone.

Le composé « S » (II désoxycortisol), sécrété alors en excès, s'avère incapable d'exercer un rétrocontrôle efficace sur l'hypothalamus. Ce dernier défreiné, va augmenter sa production de C.R.F. qui, à son tour libèrera une quantité plus importante d'A.C.T.H.

La surrénale sous l'effet de cette stimulation va encore accroître sa sécrétion de stéroïdes dont la synthèse toujours inhibée par la métopirone, tout au moins pendant la courte durée de l'épreuve aboutira encore à une élévation du taux du composé S et des androgènes (dont la biosynthèse n'est pas altérée par le blocage enzymatique décrit).

On peut ainsi apprécier les effets de la métopirone en dosant, dans les urines, les 17 cétostéroïdes et les 17 hydroxystéroïdes.

Le protocole utilisé est le suivant :

— recueil des urines de 24 heures le premier jour,

— absorption de 750 mg de métopirone toutes les 4 heures, les 2 heures suivantes et collecte des urines pendant cette période,

— recueil des urines de 24 heures le 3e jour.

Dosage sur chacun des échantillons :

— des 17 cétostéroïdes,

— des 17 OH stéroïdes,

— de la créatinine.

Nous n'avons consigné, sur le tableau 7 et la *fig.* 8 que les résultats des 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires avant, pendant et après l'administration de métopirone.

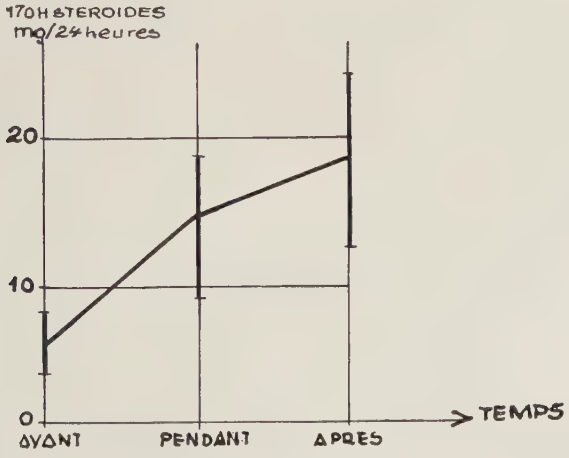

Fig 8

La normale semble être dans cette courte série de :

5.8 ± 2.4 mg/24 heures avec une élévation de 14.2 ± 5.7 mg/24 heures soit une augmentation de 230 %.

L'augmentation maxima se produit en général le lendemain de la prise de métopirone.

Si la stimulation provoquée par la métopirone semble

TABLEAU N° 7

Test à la Métopirone (SU-4885)

— Seules ont été notées les valeurs des 17 Hydroxy-corticostéroïdes urinaires (mg/24 heures).

— Delta : augmentation maxima par rapport au témoin.

N°	Nom	Age	Sexe	0	30	60	△
1	B.F.	27	F.	5,9	22,4	25,7	19,8
2	T.M.C.	28	F.	3,8	10,2	25,7	21,9
3	D.I.	32	F.	3,2	6,6	27,5	24,3
4	A.D.	29	F.	5,2	13	16	10,8
5	R.A.	19	F.	4,4	17,2	18,8	14,4
6	S.G.	27	F.	3,2	5	7,2	4
7	F.P.	30	M.	9,2	14,8	10	5,6
8	M.A.	35	F.	12	23	27	15
9	R.F.	24	F.	5	13,1	16,9	11,9
Moyenne m = —— N = 11				5,8	5	18,3	14,2
Valeurs extrêmes				3,2 12	23 14,0	10 27,5	4 24
Ecart type :				3,2	6,3	2,56	7,4
Ecart type relatif à la moyenne				1,06	2,09	7,3	2,47
Erreur absolue fixée pour un intervalle de confiance de 95 %.				2,4	4,8	5,9	5,7

plus importante que celle obtenue par la Lysine Vasopressine, les variations individuelles sont plus grandes. Ce fait est vraisemblablement dû aux difficultés techniques plus grandes rencontrées au cours de cette épreuve (en particulier les recueils d'urine doivent être extrêmement bien effectués).

CHAPITRE II

A. — INSUFFISANCES HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRENALIENNES.

1) *Généralités.*

L'insuffisance surrénale lente peut apparaître sous différentes formes (31).

Nous ne nous étendrons pas sur :

1) *L'insuffisance surrénale primitive*

dont la maladie d'Addison représente toujours l'expression majeure, mais à côté de laquelle de nombreux autres aspects, tant étiologiques que symptômatiques (insuffisances dissociées) ont pu être individualisés grâce aux progrès réalisés dans les explorations biologiques et immunologiques.

2) *Les insuffisances surrénales secondaires ou deutéropathiques* (53)

que l'on rencontre parfois au cours d'anémies sévères, de diarrhées chroniques, d'un myxœdème.

Nous retiendrons essentiellement :

3) *Les insuffisances surrénales fonctionnelles*

A. — Elles sont la conséquence d'une défaillance totale ou partielle de la fonction cortico-stimulante des centres hypothalamo-hypophysaires.

B. — Elles sont caractérisées :

◆ Sur le plan clinique

— par une symptômalogie fruste

— l'absence de mélanodermie et de syndrome déficitaire en minéralocorticoïdes

— l'évolution fréquente dans un contexte de déficit pluriglandulaire (gonadique, thyroïdien) dont un des éléments peut prédominer et égarer le diagnostic.

◆ Sur la plan biologique par

— un déficit global des excrétions urinaires des stéroïdes surrénaux,

— des taux de II hydroxy corticostéroïdes plasmatiques bas.

Ces deux anomalies se corrigent en principe sous l'action de l'A.C.T.H. (il faut cependant savoir que si le pan hypopituitarisme est ancien, ce réveil corticosurrénalien peut être lent et nécessiter des stimulations répétées).

C. — L'affection reconnue, deux problèmes restent à résoudre :

◆ Détermination du niveau lésionnel

Les différentes épreuves dynamiques que nous avons décrites ci-dessus prennent dans ce cas toute leur valeur :

— les tests au pyrogène et à l'insuline, explorent la réactivité aux « stress »

— le test à la métopirone évalue la sensibilité de l'hypothalamus au déficit hormonal périphérique

— le test à la Lysine Vasopressine apprécie directement l'aptitude de l'hypophyse à répondre à une stimulation.

Si l'on considère uniquement les deux dernières explorations citées, nous voyons que dans le cadre qui nous intéresse, deux formules peuvent être observées :

— absence globale de réponse : la probabilité pour que la lésion soit hypophysaire est grande,

— test au SU 4885 négatif, Lysine Vasopressine positif, il s'agit selon toute vraisemblance d'une atteinte supra-hypophysaire.

La formule inverse (métopirone positif, Lysine Vasopressine négatif), en dehors de toute erreur technique, ne devrait jamais se rencontrer. Pourtant, un telle dissociation a été rapportée (119) Bernard Weil l'explique par la nature du stimulus exercé par l'hypocortisolémie induite sous métopirone : ce stimulus serait plus puissant que celui provoqué par l'administration de la Lysine Vasopressine, tout au moins aux doses habituelles.

◆ Détermination de l'étiologie

La cause de l'insuffisance surrénale fonctionnelle est bien entendu celle de l'hypopituitarisme responsable :

— syndrome de SHEEHAN du post partum dont on rapprochera les lésions survenant après des hémorragies sévères,

— infections diencéphaliques,

— tumeurs cérébrales (adénomes chromophobes, ou craniopharyngiomes (29),

— destructions traumatiques ou chirurgicales,

— maladies de système,

— hémochromatoses (108),

— nous en rapprocherons enfin, les déficits métathérapeutiques au cours ou au décours d'un traitement cortisonique prolongé.

Ces considérations nous ont amené à pratiquer une exploration dynamique de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne :

— Quand un ensemble clinique ou des circonstances étiologiques étaient évocateurs :

- asthénie globale avec hypoglycémie,
- découverte d'une atteinte thyroïdienne d'origine centrale,
- diabète insipide,
- après une corticothérapie au long cours.

— Au cours des hypogonadismes chez l'homme.

— Quand nous soupçonnions l'existence d'une lésion tumorale pituitaire ou supra-sellaire.

Nous rapportons ci-dessous une première série de 23 malades que nous avons ainsi explorés. A propos de chacun d'entre eux nous commenterons si cela s'avère nécessaire, les réponses obtenues au cours du test à la Lysine Vasopressine. Nous analyserons de façon globale nos résultats après l'exposé de ces observations.

RESUME DES OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

M. B. Jean, 60 ans, a été hospitalisé pour une altération considérable de l'état général avec anémie et cachexie faisant soupçonner une noplasie viscérale profonde.

Très rapidement cette hypothèse fut infirmée au profit de celle d'une insuffisance surrénalienne : on notait en effet une perte de sel importante avec perturbation majeure de l'ionogramme sanguin et un taux de cortisol bas, 5 ne se modifiant pas sous corticotrophine.

Un test à la Lysine Vasopressine fut pratiqué et nous n'avons pas été surpris de sa négativité.

Temps/minute	0	30	60	90	120
corticoïdes .. .. plasmatiques .. .. μg/100 ml/plasma	5	5	5	5	4

L'étiologie de cette insuffisance surrénalienne reste à déterminer compte tenu du fait que fut découverte, quand l'état du patient a permis une exploration plus complète, une sarcoïdose musculaire (biopsie).

COMMENTAIRES

Deux points retiennent notre attention :

◆ L'action de la Lysine Vasopressine, dans les conditions où nous pratiquons le test, ne peut guère être ap-

préciée dans les destructions surrénaliennes. Toutefois, si nous disposions d'un dosage de l'A.C.T.H. nous pourrions observer, comme RACADOT (146) une réponse à la Lysine.

◆ La maladie Boesnier Boek Schauman peut donner des localisations endocriniennes, avec atteinte diencéphalo-hypophysaire se traduisant en général, beaucoup plus par un diabète insipide que par une insuffisance anté hypophysaire. A notre connaissance, aucune détermination surrénalienne primitive n'a été rapporté. D'autre part, BRUN et col. (38) ont identifié, par le test à la Métopirone, une hyperréactivité biologique diencéphalo-hypophysaire dans les variétés initiales non traitées de la sarcoïdose.

OBSERVATION N° 2

R. Geneviève, 22 ans.

Aucun antécédent remarquable chez cette jeune femme hospitalisée pour un bilan d'obésité avec hypertrichose.

L'examen n'a mis en évidence aucun signe de dysfonctionnement surrénalien. Par contre, un hypophyroïdisme pourrait être attesté par une certaine bradypsychie et une frilosité habituelle.

Nous avons la confirmation de cette éventualité par un traçage à l'iode 131 effectué avant son admission dans le service :

Horaire	1 h	6 h	24 h	48 h	72 h
Pourcentage de fixation de l'iode 131	6 %	12 %	24 %	29 %	29 %

Toutefois, d'une part, il n'y a pas eu d'épreuve de Querido + permettant de localiser la lésion responsable et d'autre part on ne sait pas si une opothérapie thyroïdienne, destinée à faciliter un amaigrissement, n'a pas contribué à la freination de la fonction thyroïdienne.

Du point de vue surrénalien, les épreuves à la Lysine Vasopressine et à la Métopirone ont donné des résultats dissociés :

* Stimulation du corps thyroïde par des injections de T.S.H. (100 U. Endo intramusculaire six jours consécutifs), contrôlée par une nouvelle courbe de fixation de l'iode 131 devant entraîner une augmentation significative du taux de fixation du radio-isotope.

Test à la Lysine Vasopressine
(intra-musculaire)

Temps	0	30	60	90	120	△
11 OH CS mcg/100	25	30	31	25	18	+ 6

Test à la Métopirone

	Avant	Pendant	Après	△
17 CS mg/24	12.5	14.5	24	11.5
17 OH mg/24	10.1	17.7	32.4	22.3

COMMENTAIRES

Le test à la Métopirone de toute évidence donne une réponse normale. Nous pouvons donc affirmer l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Le test à la Lysine Vasopressine donne une augmentation du taux des II OH corticostéroïdes plasmatiques à la 60e minute de + 6 mcg/100 ml de plasma à la 60e minute. Pourtant le taux observé à la fin de l'épreuve est inférieur à celui de base (— 7 mcg/100 ml).

Trois explications peuvent être discutées :

— Le produit utilisé lors de l'examen était périmé : nous ne le pensons pas car d'autres tests effectués avec le même lot furent positifs.

— La voie d'administration n'a pas permis la résorption de la totalité de l'ampoule : la malade présentant une discrète surcharge pondérale, une partie a pu être injectée dans les tissus cellulaires sous cutanés. Or, nous

savons (36) que ce mode d'injection est totalement inefficace. Il aurait fallu vérifier par un test intra-veineux le bien fondé de cette hypothèse.

— Au moment de la réalisation du test la malade était sous l'influence d'une stimulation antérieure ayant entraîné une libération d'A.C.T.H. avant le début de l'épreuve : cette explication a déjà recueilli les suffrages d'autres utilisateurs de la méthode (105, 46).

Conclusion : Cette patiente ne présente vraisemblablement pas d'atteinte de son axe adrénocorticotrope.

OBSERVATION N° 3

Un pan hypopituitarisme a été recherché chez Mme N... Anne, 57 ans au cours d'un séjour effectué dans le service en mai 1970.

Antécédents :

En effet, en 1965 fut mise en évidence une insuffisance thyroïdienne d'origine hypophysaire vraisemblable (exploration radio-isototique avec test de Quérido effectué à Montpellier) malgré la découverte d'anticorps antithyroïdiens (hémagglutination passive positive à 1/320°) dans le sang circulant.

Parallèlement, les taux d'excrétions urinaires des stéroïdes surrénaux étaient bas (3 mg/24 h pour les 17 CS et 2.25 mg/24 h pour les 17 OH stéroïdes). Un test de Thorn n'a pas été effectué.

Enfin, une néoplasie pelvienne a été soupçonnée en raison d'œdèmes inexpliqués des deux membres inférieurs et une lymphographie pratiquée. Celle-ci n'a pas confirmé l'atteinte ganglionnaire évoquée mais gêne considérablement les explorations thyroïdiennes envisagées ultérieurement.

En cours d'hospitalisation :

On ne retrouve pas de signes évidents de dysendocrinopathie bien que le traitement substitutif soit arrêté depuis deux ans.

Bilan thyroïdien.

— cholestérol : 2.2. g/1 000

— métabolisme basal : — 7 %

— réflexogramme achilléen : 390 m/s

— test de Hamolsky : 0.97 (normal)

— traçage à l'iode 131 : pas de fixation malgré plusieurs injections de T.S.H. en raison d'une saturation iodée.

Bilan gonadique :

— ménopause en 1963

— F.S.H. : inférieure à 4 U.S.

Bilan surrénalien :

Temps	L. V. P. 11 OH CS mcg/100 ml	Synacthène 11 OH CS mcg/100 ml			Test de Thorn		Métopirone	
0	17	19						
30	27							
60	32	39						
90	27							
120	22							
△	15	20	T. de base		Pend.	Après	Pend.	Après
17 céto stéroïdes mg/24 h.			3.5	3	7.1	2.5	5.8	8
17 OH stéroïdes mg/24 h.			4	3.4	18.3	3.6	8.1	20.1

COMMENTAIRES

Les deux tests de stimulation hypothalamo-hypophysaire sont concordants : il n'y a pas d'atteinte de la sécrétion de l'A.C.T.H.

Conclusion : Pas d'insuffisance surrénale fonctionnelle chez cette malade. La fonction thyroïdienne devra être vérifiée après désaturation en iode de l'organisme.

OBSERVATION N° 4

Mme K... Marie, 49 ans a été hospitalisée à différentes reprises depuis 1961 pour une asthénie importante.

En 1963 le diagnostic de pan hypopituitarisme est évoqué et un traitement comportant des extraits thyroïdiens et de l'hydrocortisone est institué (nous n'avons pas pu en déterminer les doses).

Actuellement.

— La présentation clinique est celle d'une insuffisance antéhypophysaire,

— on note aussi une anémie normochrome hyposidérémique que les hématologistes sur la foi d'examens complémentaires, pensent pouvoir rattacher à un déficit pluri-endocrinien.

Bilan thyroïdien :

— réflexogramme achilléen : 360 ms (normal)

— cholestérolémie : 3.45 g/1 000

— courbe de fixation à l'iode 131 :

	1 h	6 h	24 h	
avant T.S.H.	5 %	4 %	3 %	
après T.S.H	3 %	11 %	28 %	35 %

Bilan surrénalien :

Temps	0	30	60	90	120	△
Synacthène 11 OH CS mcg/ 100 ml	9	—	29	—	—	20
L.V.P. 11 OH CS mcg	8	12	10	11	13	4

COMMENTAIRES

Les variations des taux des 11 OH corticostéroïdes plasmatiques au cours du test à la Lysine Vasopressine peuvent être spontanées. L'augmentation de 4 mcg/100 ml plasma à la 120° minute est très nettement inférieure à la normale.

La réponse à la B^{1-24} corticotrophine est normale.

Conclusion : L'association d'un déficit thyroïdien stimulable par la T.S.H. et d'un déficit surrénalien stimulable par l'A.C.T.H. autorise à porter le diagnostic d'hypopituitarisme. Nous ne disposons malheureusement pas d'épreuve à la Métopirone, ni de dosage des gonadostimulines urinaires.

OBSERVATION N° 5

Mme Z... Jeanne, 67 ans, sans antécédents endocriniens notables, est hospitalisée en novembre 1970 pour le bilan de céphalées hémicraniennes droites pulsatiles associées à des signes évocateurs d'une hypothyroïdie.

Recherche d'une tumeur hypophysaire négative :

— pas d'anomalie à l'électroencéphalogramme

— campimétrie normale

— selle turcique et cisternographie n'objectivant aucune anomalie.

Bilan thyroïdien :

L'hypothyroïde est confirmée et les examens complémentaires permettent de l'attribuer à une atteinte de la commande centrale :

— réflexogramme achilléen : 400 ms

— cholestérol : 3.35 g°/1 000

— radioiodémie protéique : 0

— courbes de fixation de l'iode 131 :

	1 h	6 h	24 h	48 h	72 h	9 j.
Pourcentage de fixation avant T.S.H.	3 %	7 %	16 %	20 %	21 %	17 %
Pourcentage de fixation après T.S.H.	15 %	46 %	65 %	66 %	—	—

Temps	L.V.P. 11 OH CS mcg/100 ml	Synacthène 11 OH CS mcg /100	Métopirone	Avant	Pendant	Après
0	15	17	17 CS mg/ 24 h	0.8	4.8	5
30	12					
60	12	36				
90	18		17 OH mg/ 24 h	5.5	11.2	20
120	14					
Delta	3	19				

COMMENTAIRES

Nous observons une bonne réaction surrénalienne par l'A.C.T.H. synthétique. L'étude dynamique de l'axe adrénocorticotrope donne des résultats dissociés :

— métopirone positive,

— lysine Vasopressine négative.

Nous avons déjà discuté cette possibilité dans un chapitre antérieur. Nous aurions aimé vérifier le résultat du second test en modifiant sa voie d'administration.

Conclusion : Possible insuffisance hypophysaire prédominant sur l'axe thyréotrope.

OBSERVATION N° 6

L'histoire de M. P... Jean-Denis, 29 ans, évolue en deux temps :

— 1967 : céphalées et vomissements font pratiquer un bilan neurologique complet à Bordeaux (électroencéphalogramme, encéphalographie gazeuse et artériographie cérébrale) resté négatif ;

— en 1970 : un ralentissement de l'activité physique et une asthénie croissante motivent son hospitalisation dans le service.

Cliniquement :

Hypotension artérielle, asthénie et pâleur évoquent un pan hypopituitarisme que semblent confirmer les examens complémentaires.

La recherche tumorale, de nouveau effectuée est restée négative.

Biologiquement :

Bilan gonadique : F.S.H. entre 5 et 10 U.S.

Bilan thyroïdien :

— réflexogramme achilléen : 380 ms (allongé pour l'âge),

— courbes de fixation de l'iode 131 :

Temps	1 h	6 h	24 h	48 h	72 h
Avant T.S.H. Pourcentage de fixation	4.5	15	27	31	31
Après T.S.H. Pourcentage de fixation	18	44	54	53	52

Bilan surrénalien :

Ce bilan a dû être réalisé très rapidement (le patient ne désirant pas prolonger la durée de l'hospitalisation) et nous n'avons pu l'évaluer que sur des dosages plasmatiques des 11 OH cortico-stéroïdes.

Il objective une réaction nette tant par la corticotrophine que par la Lysine Vasopressine. Toutefois, les taux de base sont bas.

Temps	0	30	60	90	120	△
Test au Synacthène	9	—	26	—	—	17
L.V.P. 11 OH CS mcg/100 ml	8	13	17	19	21	13

Conclusion : Pan hypopituitarisme vraisemblable prédominant sur l'axe thyréotrope. Nous regrettons de n'avoir pas pu obtenir un test à la Métopirone qui aurait peut-être permis d'affirmer le siège supra hypophysaire de la lésion causale.

OBSERVATION N° 7

Le bilan effectué en 1970 chez Mme M... Henriette, 35 ans, est celui d'une aménorrhée apparue après un post-partum perturbé en 1958 : hémorragies abondantes et syndrome infectieux avec troubles de la conscience (aucune précision n'a pu être fournie concernant ces manifestations neurologiques).

Antécédents :

— crises comitiales de 1946 à 1949 disparaissant après la puberté,

— signes digestifs nécessitant de multiples examens radiologiques (transit gastro-duodénal, lavement baryté, cholecystographie) restés constamment négatifs.

Pendant l'hospitalisation :

— aspect clinique évocateur d'une insuffisance hypophysaire.

Bilan gonadique :

— courbe ménothermique ininterprétable,

— F.S.H. : inférieur à 6 U. Souris,

— phénol stéroïdes et complexe prégnandiol indosasables.

Bilan thyroïdien :

— réflexogramme achilléen : 320 ms (normal),

— métabolisme basal : — 10 %,

— cholestérolémie : 2.50 g°/ 1 000,

— courbe de fixation à l'iode 131 impossible à réaliser en raison d'une saturation de l'organisme en iode (radiologies antérieures) se traduisant par un P.B.I. à 114 mcg/ 100 ml plasma.

Bilan surrénalien :

— les résultats de tous les tests sont concordants : taux de base bas tant dans les urines que dans le sang,

— stimulation de bonne qualité par l'A.C.T.H.,

— réactivation possible des centres hypothalamo-hypophysaires par les épreuves à la métopirone et à la Lysine Vasopressine, mais de faible amplitude :

Temps	L.V.P. 11 OH CS mcg/100 ml	Synacthène 11 OH CS mcg/100 ml	Métopirone	Avant	Pend.	Après
0	8	9				
30	14		17 CS mg/			
60	15	40	24 h	0.25	1.6	1.9
90	14					
120	13					
			17 OH mg/			
△	7	31	24 h	0.6	3.2	1.5

COMMENTAIRES

Pour compléter cette observation nous devons signaler que :

— la recherche d'une lésion tumorale (électroencéphalogramme, campimétrie, radiographie de la selle turcique et cisternographie) est restée négative ;

— un test à la Lysine Vasopressine effectué par voie veineuse a dû être interrompu à la trentième minute en raison de douleurs abdominales violentes ;

— la malade présentait en outre une anémie normochrome hyposidérémique considérée pour les hématologistes comme compatible avec le diagnostic de pan hypopituitarisme (moëlle, biopsie osseuse, exploration au fer radio-actif).

Conclusion : Insuffisance pluri-glandulaire d'origine centrale. La réactivité au test à la Lysine Vasopressine bien que faible, permet peut-être de situer la lésion responsable au-dessus de l'hypophyse.

OBSERVATION N° 8

Mme C... Marguerite, 60 ans, a été hospitalisée pour une exploration hypophysaire.

Antécédents :

— néoplasie mammaire droite en 1960 (mammectomie partielle + radiothérapie),

— récidive ganglionnaire en 1965 (exérèse chirurgicale + radiothérapie).

Maladie actuelle :

Syndrome comportant une polyuro-polydipsie et des signes évocateurs d'une lésion intrasellaire (nausées, hémianopsie bitemporale) ; l'hypothèse d'une métastase endocrinienne est évoquée.

Examens complémentaires :

La recherche d'une tumeur est restée négative sur le plan radiologique (à l'électroencéphalogramme, il existait une souffrance cérébrale bilatérale).

Bilan thyroïdien :

— réflexogramme achilléen : 260 ms,

— courbes de fixation de l'iode 131 :

Temps	1 h	6 h	24 h	48 h	72 h
Pourcentage de fixation Avant T.S.H.	2	3	3	3	3
Pourcentage de fixation Après T.S.H.	30	49	53	53	49

Cette épreuve traduit bien un myxœdème hypophysaire.

Bilan surrénalien :

Temps	L.V.P. 11 OH CS mcg/100 ml	Synacthène 11 OH CS mcg/100 ml	Métopirone	Avant	Pend.	Après
0	11	11	17 cétostéroïdes mg/24 h	2	1.7	1,7
30	28					
60	36	23				
90	40					
120	42		17 OH stéroïdes mg/24 h	0.8	3.8	0.8
Delta	31	12				

Cette exploration surrénalienne est très nettement en faveur d'une atteinte supra-hypophysaire avec la formule suivante :

Epreuve à la B ^{1} — ^{24} corticotrophine et à la Lysine positive, celle à la Métopirone de faible intensité pour les 17 OH stéroïdes et nulle pour les 17 CS.

Conclusion : Pan hypopituitarisme par atteinte supra-hypophysaire.

OBSERVATION N° 9

Cette malade, asthmatique ancienne non cortisonnée, traitée sur des arguments cliniques depuis plus d'un an par de la « Triothyrone* » pour un possible myxœdème, a été hospitalisée à trois reprises pour des bilans endocriniens.

Bilan thyroïdien :

— La première fois, une exploration à l'iode 131, pratiquée huit jours après l'arrêt du traitement par la triiodothyronine* objective l'absence de fixation de l'iode par le corps thyroïde ;

— le deuxième bilan, effectué un mois après le précédent montre une élévation discrète de la fixation thyroïdienne et une image scintigraphique interprétable ;

— le test de Quérido (stimulation par la T.S.H.) réalisé la troisième fois a été nettement positif (Cf. tableau).

Temps	1 h	6 h	24 h	48 h	72 h	Index de Thyroxine ** Libre
Pourcentage de fixation 1re exploration	1.5	2	4	4	4	1.8
Pourcentage de fixation 2e exploration	1	4.5	9.5	9	9	1.4
Pourcentage de fixation Après T.S.H.	13	31	43	45	43	14

* Triiodothyronine. (Laboratoires CORBIERE).

** Triosorb / Tétrasorb (Abbot) = 1.35 < normal < 4.55

Cette exploration thyroïdienne faisait discuter deux hypothèses diagnostiques :

— saturation du corps thyroïde par l'opothérapie thyroïdienne,

— myxœdème hypophysaire.

C'est pour tenter d'éliminer cette deuxième possibilité qu'un bilan gonadique et surrénal a été demandé.

Bilan gonadique :

— Cycles menstruels conservés,

— F.S.H. comprise entre 2.5 et 5 U.S. (mais recueil urinaire tardif, au 24e jour du cycle).

Bilan surrénalien :

— L'exploration dynamique de la fonction surrénale est strictement normale :

Temps	L.V.P 11 OH CS mcg/100 ml	Synacthène 11 OH CS mcg/100 ml	Métopir.	Avant	Pend.	Après
0	10	7	17 céto mg/24 h	9.7	14.6	14.8
30	14					
60	16	42				
90	11		17 CS mg/24 h	7.1	10.9	15.9
120	14					
△	6	36				

Conclusion : Inhibition probable de l'activité T.S.H. par la T 3. En ce qui concerne l'axe adrénocorticotrope, la stimulation par la métopirone semble plus efficace que celle obtenue par la Lysine Vasopressine.

OBSERVATION N° 10

M. B... Paul, a subi, à titre externe, un bilan rapide après une consultation pour asthénie physique, intellectuelle et sexuelle ayant fait soupçonner une insuffisance surrénalienne d'origine haute : (test à la $\beta 1—24$ corticotrophine normal).

Résultats biologiques :

— F.S.H. : comprise entre 5 et 10 U.S.,

— test à la Métopirone appliqué uniquement aux dosages des 17 hydrosystéroïdes urinaires :

avant : 8.8 mg/24 h,

pendant : 10.2 mg/24 h,

après : 16.4 mg/24 h,

— test à la Lysine Vasopressine :

Temps	0	30	60	90	120	△
11 OH CS mcg/ 100 ml	16	23	25	23	16	9

Conclusion : Exploration surrénalienne normale quant aux tests utilisés. Psychasthénie vraisemblable.

OBSERVATION N° 11

Mlle B... Danielle, 23 ans, sans autres antécédents qu'un avortement avec hémorragies importantes ayant nécessité un curetage en 1967, a subi une exploration surrénalienne en raison d'une asthénie importante.

Cliniquement :

L'examen apporte peu d'éléments en dehors d'une pâleur, d'une hypotension artérielle (10-6) et de la présence d'un signe de Chvosteck.

Le bilan endocrinien a comporté une étude de :

— *gonades :*
- courbe ménothermique plate (pas d'ovulation)
- F.S.H. : comprise entre 4 et 8 U.S.
- phénol stéroïdes entre 12 et 21 mcg/24 h
- complexe prégnandiol : 0.1 mg/24.

— *thyroïde :*
- métabolisme basal : — 15 %,
- cholestérol sanguin : 3.1 g°/1 000
- réflexogramme achilléen : 320 ms (normal)
- P.B.I. : 5.7 mcg/100 ml.

— *surrénales :*
- éliminations urinaires des stéroïdes :

17 OH : 3.4 mg/24 h

17 CS : 12 mg/24 h.

— *dosages plasmatiques :*

Temps	0	30	60	90	120	△
Test Synacthène 11 OH CS mcg/ 100 ml	28	—	60	—	—	32
L.V.P. 11 OH CS mcg/ 100 ml	24	43	28	23	21	19

Conclusion : La fonction surrénalienne est en apparence normale. Un bilan thyroïdien plus complet est peut-être nécessaire.

OBSERVATION N° 12

M. B... Georges, 35 ans, a subi un bilan endocrinien motivé par l'association d'une psychasthénie avec douleurs des membres inférieurs, à une asthénie sexuelle.

L'exploration est restée à vrai dire négative sur beaucoup de points :

— fonction thyroïdienne normale,

— gonades normales sur le plan clinique, mais 17 cétostéroïdes à la limite inférieure de la normale pour un homme et F.S.H. < 2.5 U.S.,

— fonction surrénalienne :

Temps	L.V.P. 11 OH CS mcg/100 ml	Synacthène 11 OH CS mcg/100 ml
0	32	22
30	32	—
60	30	39
90	24	
120	20	
24 h	10	
△	— 12	17

	A.C.T.H.	Métopirone	
Base	Après	Pend.	Après
17 CS mg/24 h.	8.5 7	14.5	7	10.7
17 OH mg/24 h.	5.5 3.1	6.8	10	16

COMMENTAIRES :

Pour ce malade nous pensons que l'absence de réponse au test à la Lysine Vasopressine relève plus d'une erreur technique que d'une autre cause : les taux de base lors du test sont plus élevés que lors d'examens précédents

et le patient ne paraissait pas angoissé au moment de l'épreuve (nous rappelons que cette formule a déjà été observée et était expliquée par une libération d'A.C.T.H. avant l'administration de la Lysine Vasopressine qui restait ainsi inefficace).

Il existe d'autre part une dissociation entre les dosages plasmatiques à la limite supérieure de la normale et les taux urinaires de base un peu faibles.

Conclusion : Fonction surrénalienne normale, psychasthénie simple.

OBSERVATION N° 13

Mme M... Jacqueline, 23 ans.

L'association chez cette jeune malade :

— d'une hyperthyroïdie clinique avec goître,

— d'un syndrome « aménorrhée galactorrhée »,

— d'un diabète juvénile

apparue au décours d'une deuxième grossesse a nécessité un bilan à la recherche d'une lésion hypophysaire peut être tumorale.

Recherche tumorale : Négative par les examens ophtalmologiques et les radiographies de la selle turcique. L'électroencéphalogramme révèle un dysfonctionnement notable de type irritatif évoquant une participation de la zone diencéphalique.

Bilan des syndromes observés :

— *l'aménorrhée* s'accompagne sur le plan génital d'une atrophie des récepteurs (biopsie endomètre, dosages biologiques) avec F.S.H. normale (12 à 24 U.S.) ;

— *le diabète* est instable mais sera contrôlé par 46 U. d'insuline retard ;

— *l'hyperthyroïdie* clinique s'accompagne d'une fixation de l'iode 131 élevée à la sixième heure (69 %) avec angle de fuite, mais le test de Werner* est positif (chute > à 20 % : 54 %) il s'agit donc d'un paraBasedow.

* Epreuve de freination thyroïdienne : deux traçages à l'iode 131 sont nécessaires: le premier sert de référence, le second est effectué après administration de triiodothyronine. La courbe de fixation de l'iode 131 doit être significativement plus basse la seconde fois pour que le test soit considéré comme positif.

Dans ce contexte, l'exploration surrénalienne a été un peu rapide. Toutefois, nous pouvons affirmer la normalité du fonctionnement corticosurrénal :

a) *Dosages urinaires :*

— 17 céto stéroïdes : 6 mg/24 h,

— 17 OH stéroïdes : 16 mg/24 h.

b) *Dosages plasmatiques :*

Temps	0	30	60	90	120	△
11 OH CS mcg/100 ml Lysine Vasopres.	20	31	31	29	25	11
11 OH CS mcg/100 ml B 1-24 corticotrophine	28	—	38	—	—	10

Conclusion : Absence de tumeur diencéphalo-hypophysaire. Fonction surrénalienne normale.

OBSERVATION N° 14

Mme SO... Paule, 58 ans, ayant surtout un passé chirurgical (cure de prolapsus génital en 1954, occlusion sur bride en 1959) a subi en janvier 1970 un double bilan :

— Celui d'une anémie hypochrome (2 000 000) à l'entrée, attribuée à une volumineuse hernie hiatale et bien réparée par des transfusions, un traitement martial et des pansements gastriques.

— Celui d'une possible acromégalie. Il existe en effet, un syndrome dysmorphique caractéristique mais peu évolutif (comparaison avec des photographies antérieures). Cette hypothèse s'est avérée exacte par la mise en évidence radiologique d'un volumineux adénome détruisant en partie la selle turcique mais n'occasionnant aucun trouble visuel.

La sécrétion de l'hormone somatotrope n'a pu être appréciée que de façon indirecte :

— phosphore minéral sanguin : 35 mg°/1 000,

— épreuve d'hyperglycémie provoquée per os normale.

Les autres fonctions endocrines hypophysaires évaluées par leur retentissement périphérique semblent peu altérées.

— *gonade :* ménopause provoquée (1954),

— *thyroïde :* réflexogramme achilléen : 250 ms,
P.B.I. : 5 γ %,

— *surrénales :*

Temps	0	30	60	90	120	△
11 OH CS mcg/ 100 ml Lysine Vasopres.	9	15	21	11	19	12
11 OH CS mcg/ 100 ml B 1-24 corticotrophine	11	—	41	—	—	30

Conclusion : Acromégalie peu évolutive paraissant justiciable d'une radiothérapie hypophysaire.

OBSERVATION N° 15

M. E... André.

L'exploration de ce malade était motivée par l'existence d'une pigmentation cutanée, accompagnée d'une dépilation complète (transitoire et en voie de réparation), évoluant depuis un an. Le seul antécédent notable est un eczéma professionnel longtemps traité par les corticoïdes locaux.

Résultats du bilan surrénalien :

Temps	L.V.P. 11 OH CS mcg/100 ml	Test de Thorn						Test à la Métopirone		
0 30 60 90 120	16 19 27 14	Perfusion de 25 U.I. d'A.C.T.H. 2 jours de suite								
△	11	Avant		Pend.		Après		Avant	Pend.	Après
17 CS stéroïdes mg/24		5.9	5.4	10.8	8.5	7.9	9	3.2	4.5	5.5
17 OH stéroïdes mg/2		3.8	3.8	11	11.5	4.1	4.3	2.2	2	2.5

Réponse normale du test à la Lysine Vasopressine et du test de Thorn, nulle en ce qui concerne le test à la Métopirone.

Conclusion : Atteinte diencéphalique possible (électro-encéphalogramme : « signes de souffrance cérébrale attirant l'attention sur les formations de la base ») avec peut-être lésion secrétant de la M.S.H. ?

OBSERVATION N° 16

M. C... Georges, 49 ans est traité depuis 20 ans par 30 U. intramusculaires par jour d'extraits post-hypophysaires pour un diabète insipide.

Hospitalisé dans le service pour le bilan de sa maladie, une épreuve à la Lysine Vasopressine a été pratiquée dans le but d'éliminer une insuffisance hypophysaire antérieure susceptible de contre-indiquer la substitution du chlorpropamide * à l'opothérapie post-hypophysaire.

Un deuxième élément renforçait encore l'hypothèse possible d'une atteinte de l'anté hypophyse : l'association d'une pigmentation cutanée à un taux de fer sérique à la limite supérieure de la normale (150 mcg/100 ml). Mais les biopsies rectales et hépatiques n'ont pas confirmé l'hémochromatose.

Résultats biologiques :

Temps	L.V.P. 11 OH CS mcg/100 ml	Synacthène	Métopirone		
30 60 90 120	16 16 18 18 13	10 — 20			
△	2	10	Avant	Pendant	Après
17 CS stéroïdes mg/24 h			9.2	1.6	31.6
17 OH stéroïdes mg/24 h			3.3	9.5	20.8

* Diabinèse (Laboratoire Ppizer-Clin).

COMMENTAIRES

L'exploration surrénalienne semble montrer l'absence d'insuffisance périphérique : bonne réponse au test à la $\beta 1—24$ corticotrophine. D'autre part, le malade est en bon état général et ne se plaint pas d'une asthénie invalidante.

Nous n'avons pas non plus constaté d'hypotension artérielle, ni de syndrome de perte de sel.

En ce qui concerne une atteinte haute, nous sommes rassurés par le test à la Métopirone qui objective une réactivité valable du corex surrénal sous l'influence de l'A.C.T.H. endogène.

L'absence d'élévation des 11 OH corticoïdes plasmatiques lors de la perfusion de Lysine Vasopressine peut trouver une explication : les injections, pendant des années, d'extraits post-hypophysaires, a pu induire la formation d'anticorps inactivant le produit lors de son administration.

Nous en voulons pour preuve l'aggravation du syndrome polyuropolydipsique peu de temps avant l'admission du malade dans le service et le défaut de négativation de la clearance de l'eau libre au cours du test (+ 8.8 ml/mn avant, + 0.925 après).

Conclusion : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien normal.

OBSERVATION N° 17

Mme A... Denise, 30 ans, a été hospitalisée à différentes reprises pour équilibration d'un diabète insipide pour lequel un syndrome de Hand-Schuller-Christian a été évoqué pour la première fois lors de la dernière hospitalisation sur l'apparition d'une xanthomatose diffuse (confirmée par biopsie) et de lacunes osseuses sur les clichés du crâne.

Au préalable, l'hypothèse d'une lésion supra-hypophysaire post-traumatique paraissait vraisemblable : la polyuro-polydipsie était apparue après un traumatisme crânien et peut être une anoxie post-anesthésique (1967). Dans le même temps, s'installait une aménorrhée secondaire.

Les différents bilans avaient objectivé :

— *un hypogonadisme* avec aplasie des récepteurs génitaux ne répondant ni aux cycles artificiels, ni aux gonadotrophines chorioniques.

— *Un discret déficit thyroïdien :*

- réflexogramme achilléen : 360 (limite supérieure de la normale),
- P.B.I. bas : 3.7 mcg/100 ;

— *une fonction surrénalienne* semble-t-il normale :

Temps	L.V.P. 11 OH CS mcg/100 ml 1968	L.V.P. 11 OH CS mcg/100 ml 1969	Synacthène 11 OH CS mcg/100 ml
0	17	21	28
30	18	16	—
60	23	12	39
90	25	25	—
120	20	32	—
△	8	11	11

Test à la Métopirone	Avant	Pend.	Après
11 OH stéroïd. mg/ 24 h.	5.5	13	16.8

Au cours de la seconde épreuve à la Lysine Vasopressine effectuée par voie veineuse, la clearance de l'eau libre passe de :

— + 1.47 avant la perfusion à

— — 0.28 pendant la perfusion et

— — 0.70 après la perfusion.

Conclusion : Il existe peut-être un léger déficit antéhypophysaire chez cette patiente dont l'axe hypophyso-cortico-surrénalien est réactivable.

OBSERVATION N° 18

Le jeune C... Manuel, 20 ans, présente un retard de maturation sexuel.

Antécédents :

— Intervention chirurgicale à l'âge de 4 ans pour hypospadias probable ;

— retard de développement statural (1,49 m à 18 ans) favorablement influencé par l'administration d'extraits thyroïdiens et d'androgènes.

Cliniquement :

Il s'agit d'un jeune homme gracile (60 kg pour 1,70 m) macroskèle, gynoïde, présentant :

— d'une part, des organes génitaux externes de type infantile ;

— d'autre part, une gynécomastie (il avait cependant subi avant son admission, une cure de gonadotrophines chorioniques).

L'âge osseux est de 15 ans.

Le développement psycho-intellectuel est normal.

Examens complémentaires :

Caryotype (Professeur Colombies) 46 XY normal - chromatine sexuelle négative.

Biopsie testiculaire : « albuginée épaisse, tubes spermatiques petits, ne contenant pas de cellules matures. Cellules leydigiennes rares ».

F.S.H. : inférieure à 4 U.S.

Fonction thyroïdienne : Réflexogramme achilléen : 280 ms (normal) - P.B.I. : 5.2 mcg/100 ml.

Fonction surrénalienne :

— 17 CS (mg/24 h) : 5.8 et 3.2 mg,
— 17 OH urinaires : 1.9 et 1.2 mg.

Ces excrétions sont très nettement inférieures à la normale :

— 11 OH OS plasmatiques de base : 12 mcg/100 ml
— Test à la Lysine Vasopressine : 12 - 15 - 21 mcg/100.

Cette épreuve réalisée par voie veineuse, a été interrompue à la soixantième minute en raison de douleurs abdominales très violentes. On observe cependant une augmentation de + 9 mcg/100 ml en faveur d'une activité corticotrope hypophysaire conservée.

Conclusion : Hypogonadisme hypogonadotrophique par atteinte diencéphalique probable.

OBSERVATION N° 19

M. Q... Georges, 29 ans, est hospitalisé pour le bilan d'un hypogonadisme avec stérilité (cinq ans de mariage). Aucun fait notable dans les antécédents.

Cliniquement :

Discrète surcharge pondérale avec répartition gynoïde des masses adipeuses ; organes génitaux externes normaux.

Examens complémentaires :

— *caryotype* (Pr. Colombies) 46 XY normal ; chromatine sexuelle négative ;

— *biopsie testiculaire* (Pr. Bouissou) :

Fragment très altéré par le prélèvement. Tubes uniformément atrophiques avec disparition totale de la lignée germinale et involution sertolienne.

° Les basales tubulaires sont le plus souvent épaissies avec aspect finement fibrillaire.

° Le tissu interstitiel est très œdémateux.

° Cet aspect peut être compatible avec le syndrome de Klinefelter mais il n'y a pas l'hyperplasie leydigienne de cette affection. »

— *F.S.H. :* Comprise entre 20 et 50 U.S.

— *Androgènes plasmatiques :* 950 mcg/100 ml plasma.

— *Exploration dynamique de la surrénale :*

L.V.P.	0	30	60	90	120	△
11 OH CS mcg/100 ml	28	44	40	—	28	16
Test à la Métopirone	Avant		Pendant		Après	
17 CS mg/24 h.	7.7		13.8		22	

Conclusion : Hypogonadisme périphérique atteignant la lignée germinale. Axe hypophyso-surrénalien normal.

OBSERVATION N° 20

M. B..., Roger, 28 ans, présente une azoospermie sécrétoire vraisemblablement découverte lors d'un bilan de stérilité.

Cliniquement :

Aucune anomalie majeure : organes génitaux normalement développés, morphogramme androïde.

Examens complémentaires :

— *Caryotype* (Pr. Colombies) : 46 XY normal - chromatine sexuelle négative ;

— *Biopsie testiculaire* (Dr Fabre) :

« Aplasie de la lignée germinale presque totale. Basale épaissie. Pas d'atteinte interstitielle. On peut éliminer une dysgonosomie. »

— *Olfactométrie* (Dr Coll) : [hyposmie].

— *Surrénales :* Test à la Lysine Vasopressine.

Temps	0	30	60	90	120	△
11 OH CS mcg/ 100 ml	24	42	43	31	25	19

Conclusion : Stérilité par azoospermie sécrétoire. Réactivité hypophysaire à la Lysine Vasopressine normale.

OBSERVATION N° 21

Le jeune D... Guy, 18 ans, a un infantilo-nanisme.

Antécédents : Anoxie néonatale nécessitant une heure de réanimation.

Cliniquement :

— retard staturo-pondéral important (1,38 m et 33 kg) avec retard de l'âge osseux (13 ans) et retard pubertaire ;

— développement psycho-intellectuel moyen (Q.I. 83).

Biologiquement :

L'hospitalisation très courte n'a pas permis d'effectuer un bilan complet.

Test à la Lysine Vasopressine :

Temps	0	30	60	90	120	△
11 OH CS mcg/100 ml	22	55	74	38	29	52

Ce résultat est véritablement explosif, tout se passe comme si le produit avait libéré une réserve importante d'A.C.T.H. accumulée pour des raisons indéterminées.

Conclusion : Infantilo-nanisme par atteinte supra-hypophysaire dûe vraisemblablement à une souffrance néonatale.

OBSERVATION N° 22

Mme L..., Georgette, 48 ans, est une asthmatique connue depuis l'âge de 20 ans. Elle présente des paroxysmes dyspnéiques au printemps et en hiver, mais aussi une dyspnée continue pour laquelle elle a subi différents traitements. Parmi eux une corticothérapie au long cours avait été instituée ; toutes les voies d'administration ont été utilisées : la dernière association consistait en des injections régulières de $\beta 1—24$ corticotrophine retard (1) et de Méthyl prednisolone suspension (2).

Si cliniquement, il n'existait pas de signes d'hypocorticisme, par contre, sur le plan biologique, persistait un état d'insuffisance surrénalienne.

— 11 OH corticostéroïdes plasmatiques de base : 4 mcg/100 ml plasma à la fin du sevrage, 20 mcg/100 ml une semaine après.

— 17 OH stéroïdes urinaires : 1.3 mg/24 heures.

— Exploration par la Lysine Vasopressine.

Temps	0	30	60	90	120	△
11 OH CS mcg/100 ml	21	27	20	21	20	9

Conclusion : Inertie surénalienne vraisemblable.

(1) Synacthène retard (Laboratoires CIBA).
(2) Dépomédrol (Laboratoires UPJOHN).

OBSERVATION N° 23

M. B... Marcel, 55 ans, présente une néoplasie prostatique avec métastases osseuses (4e vertèbre lombaire) découverte en 1968 et traitée par les oestrogènes et une corticothérapie comptant l'association de :

— S.T. 52 * : 3 comprimés par jour ;

— Dexaméthasone : 0.5 mg/jour.

Une hypophysectomie envisagée chez le patient, n'a pu être réalisée en raison de la dégradation progressive de son état général. Toutefois, une exploration hypothalamo-hypophyso-surrénalienne a été effectuée.

Test à la Métopirone :

	Avant	Pendant	Après
17 CS mg/24 h.	6	4.2	4.2
17 OH mg/24 h.	6.4	2.8	5

Test à la Lysine Vasopressine (intra-veineux).

Temps	0	30	60	120	△
11 OH CS mcg/ 100 ml	38	44	43	31	6

Conclusion : Insuffisance surrénale iatrogène avec inertie de l'axe hypothalamo-hypophyso-surénalien.

* Laboratoires Lucien.

Groupes	Observations	Age	Sexe	Test n° 24 Cortico-trophin	L.V.P.	Métopirone	Conclusion concernant l'axe H.H.S.
I	1	60	M.	(—)	— 1	—	Insuffisance surrénale primitive
	12	35	M.	+	— 12	9,2	Normal
II	3	57	F.	+	+ 15	16	Normal
	6	29	M.	+	+ 13	—	Insuffisance surrénale fonctionnelle
	8	60	F.	+	+ 31	3	Insuffisance surrénale fonctionnelle
	11	23	F.	+	+ 19	—	Normal
	14	58	F.	+	+ 12	—	Normal
	19	25	M.	—	+ 16		Normal
	20	18	M.	—	+ 19	—	Normal
	21	18	M.	—	+ 52	—	Normal
III	10	35	M.	+	+ 9	—	Normal
	13	23	F.	+	+ 11	—	Normal
	15	59	M.	+	+ 11	0	
	18	20	M.	—	+ 9	—	Hypostimulable
	2	22	F.	+	+ 6	12,3	Normal
	4	49	F.	+	+ 3	—	Insuffisance surrénale fonctionnelle
	5	35	F.	+	+ 7	2,6	Insuffisance surrénale fonctionnelle
	7	42	F.	+	+ 6	8,8	Insuffisance fonctionnelle surrénale
	9	49	M.	+	+ 2	17,5	Normal
	16	30	F.	+	+ 8	11,3	Normal
	17	67	F.	+	+ 3	14,5	Insuffisance surrénale fonctionnelle
	22	48	F.	+	+ 6	—	Insuffisance surrénale fonctionnelle
	23	55	F.	+	+ 6	0	Insuffisance surrénale fonctionnelle

ANALYSE DES RESULTATS

A propos de chacune des observations que nous avons rapportées ci-dessus nous avons discuté les problèmes qui s'étaient posés concernant l'interprétation des résultats biologiques.

Nous aimerions cependant revenir sur certains points.

Les résultats des explorations de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien concernés par notre travail ont été réunis tableau n° 8.

Nos malades, classés en fonction de leur réponse au test à la Lysine Vasopressine, se répartissent en quatre catégories :

— la première, dans laquelle la réponse est négative,

— la deuxième, réunissant des réponses normales ou supra-normales,

— la troisième, où nous avons groupé quelques sujets pour lesquels l'efficacité du test s'avéra être inférieur aux normes que nous avons définies ;

— la dernière enfin, où sont consignées les réponses nettement insuffisantes.

Pouvons-nous pour autant affirmer qu'un défaut de réponse à cette épreuve entraîne à coup sûr le diagnostic d'insuffisance surrénale fonctionnelle ? Nous ne le pensons pas et nous sommes convaincus que chaque test réalisé doit être replacé dans le contexte clinique qui a motivé sa réalisation et être critiqué en fonction de toutes les données biologiques.

En reprenant nos résultats et en tenant compte de ces réserves, nous avons conclu :

— treize fois à un axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien normal,

— une fois à une insuffisance surrénale primitive,

— huit fois à une insuffisance surrénale fonctionnelle,

— une fois à une stimulation hypophysaire limitée,

— une fois enfin, nous n'avons pas pu nous faire une opinion définitive.

A. — AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRENALIEN NORMAL.

Dans ce groupe nous retiendrons surtout deux points :

a) *Les hypogonadismes masculins :*

Trois des hypogonadismes que nous avons eu l'occasion d'explorer se retrouvent dans cette catégorie (obs. 19, 20, 21). Pourtant, certaines études antérieures semblaient montrer avec une grande fréquence une insuffisance fonctionnelle latente des glandes surrénales (118, 169) avec en particulier un ralentissement du métabolisme stéroïdien.

Dans l'observation 21, l'élévation des 11 OH corticostéroïdes plasmatiques provoquée par la Lysine Vasopressine a au contraire été véritablement explosive, comme s'il y avait eu une accumulation anté-hypophysaire d'A.C.T.H. et une cortico-surrénale parfaitement fonctionnelle.

Seul parmi nos hypogonadiques, C.M. (obs. 18) a une hypophyse peu stimulable par la Lysine Vasopressine. Rappelons qu'il s'agissait d'un hypogonadisme hypogonadotrophique évoluant chez un jeune homme qui avait présenté une anoxie néonatale nécessitant une réanimation prolongée.

b) *Lésion anté-hypophysaire et diabète insipide :*

Les relations entre diabète insipide et insuffisance anté-hypophysaire tiennent compte de ce que :

— l'hypophysectomie totale est incapable de produire une polyurie insipide ;

— l'hypocortisolisme se traduit par une hyperhydratation cellulaire responsable d'une diminution de la soif et d'une réduction de la diurèse.

Donc souvent, l'association de ces deux affections va se traduire par une modification de leur aspect clinique :

— soit amélioration d'un diabète insipide par apparition d'une insuffisance surrénalienne ;

— soit au contraire révélation de ce dernier lors de la mise en route d'un traitement compensateur chez un hypopituitaire.

Deux de nos malades (obs. 16 et 17) présentaient un diabète insipide ancien et sévère. Tous deux ont été classés normaux quant à l'exploration dynamique de leur fonction cortico-surrénale sur l'ensemble de leur observation et non pas uniquement sur le test à la Lysine Vasopressine, bien que dans un cas (17), la réponse soit à la limite inférieure de la normale (mais Métopirone positive) et que dans le second elle soit pratiquement nulle (métopirone positive). Nous ne reviendons pas sur le problème particulier de ce dernier patient, déjà abordé lors de la relation de son observation. Nous remarquerons simplement que, si nous éliminons les erreurs techniques toujours possibles, dans ces cas particuliers le S.U. 4885 paraît être plus efficace que la Lysine Vasopressine.

B. — INSUFFISANCE SURRENALE PRIMITIVE.

Pour le malade dont nous avons rapporté l'observation (1) le diagnostic d'insuffisance surrénale primitive a été porté sur deux arguments :

— l'importance d'un syndrome déficitaire minéralocorticoïde en période aiguë ;

— l'absence de stimulation par la $\beta 1-24$ corticotrophine.

Pourtant d'autres éléments entrent en ligne de compte :

— l'absence de pigmentation ;

— le fait qu'une sarcoïdose musculaire ait été mise en évidence par biopsie.

Notre première impression est susceptible d'être révisée à l'occasion d'une exploration plus complète de ce patient en sachant :

— que le réveil de la surrénale sous l'action de la stimuline hypophysaire peut parfois être très difficile si l'hypopituitarisme est ancien (111) ;

— que la sarcoïdose peut entraîner des déterminations endocriniennes, en particulier diencéphalo-hypophysaires ;

— que le test à la Métopirone selon BRUN et col. (38) possèderait même une réelle valeur pour le diagnostic de sarcoïdose, contrairement à l'opinion exprimée par ISRAEL (88).

C. — INSUFFISANCES SURRENALES FONCTIONNELLES.

Parmi les malades que nous avons considérés comme pan hypopituitaires, les recherches étiologiques sont restées souvent négatives.

1° Aucune tumeur hypophysaire ou diencéphalique n'a été décelée.

Pourtant (obs. 8) des antécédents de néoplasmie mammaire avaient fait craindre l'existence d'une métastase intra-crânienne chez une de nos patientes. Un test à la Métopirone négatif alors que la Lysine Vasopressine donnait une réponse d'excellente qualité nous avait fait porter le diagnostic d'atteinte suprahypophysaire.

Nous sommes tentés de ranger dans cette même catégorie M. E.A. (obs. 15) pour lequel la même formule biologique a été retrouvée, d'autant que, faute d'arguments,

l'hypothèse de lésion diencéphalique secrétant de la M.S.H. n'a pu être infirmée.

2° Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et corticothérapie au long cours.

Les complications dont la corticothérapie au long cours est responsable sont maintenant bien connues. Parmi elles, l'insuffisance surrénale para ou méta thérapeutique, occupe une place de choix, d'autant que cet hypocorticisme, souvent latent, ne se révèle que lors d'une agression et que l'emploi de corticoïdes de synthèse se répand de plus en plus.

— Le danger représenté par la suppression de l'activité cortico-surrénalienne (7, 127, 128, 53) et l'inertie de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal (117) a contribué au fait que :

— Certains ont essayé de minimiser les effets de ces médications en les prescrivant de préférence le matin et de façon discontinue, un jour sur deux (84, 2, 1, 92)

— D'autres ont tenté de substituer aux médications orales les injections de corticotrophine de façon intermittente (137, 5, 106, 107, 122).

Ces différentes tentatives n'empèchent pas l'altération des fonctions surrénaliennes et en particulier l'A.C.T.H. exogène est souvent responsable d'une suppression de la libération de l'adrénocorticotrophine endogène (144).

Pour tenter d'apprécier le retentissement des traitements corticoïdes, éventuellement de les adapter à la susceptibilité des patients, et enfin de déterminer le temps nécessaire au retour à l'état normal après sevrage plusieurs types d'explorations ont été proposés :

Etude de la réactivité du cortex surrénal à l'A.C.T.H. (138, 104)

— surtout épreuves dynamiques s'adresssant plus particulièrement à la commande hypothalamo-hypophysaire (26, 90, 39, 40).

◆ Les tests à la Lysine Vasopressine et à la Métopirone ont ainsi été utilisés.

— Nelson et col. (137) trouvent une différence réelle entre le groupe de malades cortisonnés et celui des sujets témoins :

Test à la Lysine Vasopressine :

$\triangle$ = 6.3 mcg/100 ml plasma pour le premier

$\triangle$ = 13.8 mcg/100 ml plasma pour le second

Le test à la Métopirone provoque une stimulation d'ampleur identique dans les deux lots. Ils concluent que l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien répondait bien au stress occasionné par la diminution des 17 OH corticostéroïdes plasmatiques, mais que les réserves d'A.C.T.H. immédiatement disponibles sous l'effet d'un stimulus, sont abaissées.

— Bloch Michel et col. (27) ont appliqué des méthodes similaires à 8 sujets soumis à une corticothérapie depuis un temps variant de huit jours à huit ans. Ils obtiennent des réponses constamment positives avec le test à la Lysine Vasopressine ($\triangle$ = 11.7 mcg/100 ml plasma) alors que la Métopirone est restée deux fois négative (ces deux malades avaient cependant répondu de façon moins intense à la stimulation par la Vasopressine).

Il leur semble donc que l'hypophyse est plus sensible à la Lysine Vasopressine que ne l'est l'hypothalamus à la baisse des corticoïdes circulants provoquée par la Métopirone. Les sujets cortisonnés en outre répondraient d'autant mieux que leur cortisolémie de base est élevée. Toutefois, la durée et l'efficacité de la réponse ne peuvent pas être appréciées.

Ces conclusions en accord avec celles de Jasani et col.

(92) sont apparemment en contradiction avec celles de NELSON (137) mais rejoignent celles de FERRARI et col. (64).

◆ La réponse obtenue chez deux de nos malades (22 et 23) par l'administration de la Lysine Vasopressine (voie intra-musculaire chez Mme L. et voie intra-veineuse chez M. B.) a été indentique : Delta = 6 mcg/100 ml. Cette augmentation est nettement inférieure à la normale que nous avons définie antérieurement. Nous devons donc admettre l'existence chez ces deux patients d'une inertie hypothalamo-hypophyso-surrénalienne.

Toutefois, nous remarquerons que :

— Nous n'avons pas pu confirmer cette insuffisance de stimulation chez la première malade par un test à la Métopirone (hospitalisation écourtée).

— En ce qui concerne le second, l'épreuve à la Lysine Vasopressine a été réalisée sous dexaméthasone (or nous n'avons pas pu déterminer l'horaire de la prise médicamenteuse pour connaître l'incidence de cette absorption sur le résultat de ce test) et nous ne nous hasarderons guère à interpréter le test de la Métopirone, n'ayant pas obtenu de recueils urinaires valables (créatininurie des 24 heures variant d'un jour l'autre de l'examen).

— Il existe des fluctuations de la cortisolémie au cours du test à la Lysine Vasopressine et que, en particulier pour M. B., celle-ci est inférieure à la 120e minute à ce qu'elle était au début de l'examen. Nous avons déjà signalé cette possibilité qui semble cependant fréquente après corticothérapie au long cours (27). Ce malade a en outre des taux de 11 OH corticostéroïdes plasmatiques élevés :

S'agit-il d'une incidence de l'œstrogénothérapie ?

Nous pensons pouvoir écarter cette deuxième hypothèse en sachant cependant que les relations surrénohypophysaires chez les cancéreux ont fait l'objet d'études variées tendant à démontrer l'existence d'un hypercorticisme, en particulier dans les cancers mammaires (12, 54) et les cancers hormono-dépendants.

◆ Bernard Weil (16, 17) s'intéresse à ces régulations et a constaté, chez les cancéreux en général, un hypervasopressinisme sans hyponatrémie (vérification par des surcharges hydriques) impliquant peut-être la responsabilité du diencéphale.

◆ Il a en outre constaté « in vitro », une prolifération accrue des cellules He La ainsi qu'une augmentation de la synthèse des acides nucléiques dans les tumeurs malignes sous l'effet de la Lysine Vasopressine.

◆ Il a enfin proposé un modèle mathématique de ces interrégulations surréno-post-hypophysaires applicable à l'étude des déséquilibres hormonaux chez les cancéreux mammaires.

Plus récemment (18) il observe une réponse surrénalienne à l'administration de 10 U. de Lysine Vasopressine plus faible de façon significative chez les cancéreux mammaires que les témoins normaux.

Par analogie avec ces états néoplasiques hormono-dépendants nous pouvions penser que M. B. a une deuxième raison d'avoir une hypophyse peu stimulable par la vasopressine.

En résumé

Nous pouvons déduire de ce premier groupe de malades pour lesquels nous pensions avoir quelques chances de trouver des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, que le test à la Lysine Vasopressine a contribué à l'approche de diagnostic mais qu'il ne peut être interprété qu'en fonction de tous les éléments cliniques et paracliniques des observations.

RECHERCHE D'UNE MALADIE DE CUSHING.

Le syndrome de Cushing est la traduction clinique d'un hypercortisolisme.

— *Le caractériser biologiquement* est en règle aisé lorsque l'on constate :

- les taux de 11 hydroxycorticostéroïdes plasmatiques élevés en permanence (59, 62, 162, 140) et ce en dehors de toute interférence médicamenteuse (56).

- une perte de rythme circadien des II OH corticoïdes plasmatiques (62, 35, 9, 101, 115) avec une cortisolémie aussi élevée la nuit que le matin à 8 heures,

- l'absence de réponse au test de freination rapide (33) voire au test de Liddle.

— *En déterminer la cause* est parfois difficile :

Rappelons qu'il peut être dû :

- à une tumeur du cortex surrénal : adénome bénin, cancer,

- à une hyperplasie surrénalienne bilatérale elle-même sous la dépendance :
  - d'une hypersécrétion d'A.C.T.H. d'origine hypophysaire ou diencéphalique,
  - d'une substance à activité adrénocorticotrope sécrétée par une tumeur maligne.

C'est la raison pour laquelle de nombreuses techniques tant biologiques que radiographiques (61, 62, 97, 148, 164) ont été utilisées pour différencier les hypercorticismes entre eux.

Aucun test n'est en soi suffisant pour affirmer une étiologie d'autant que des réponses anormales peuvent être observées (47, 141).

Le test à la Lysine Vasopressine, s'il n'a pas donné sa-

tisfaction à MACKAY (121) qui eut quatre échecs chez quatres malades, semble avoir recueilli les faveurs de nombreux auteurs.

◆ LANDON et col. (105) dans deux maladies de Cushing (prouvées par examen anatomopathologique) eurent deux résultats supérieurs à la normale (Δ = 34.5 mcg/100 ml et 26 au lieu de 13.1) avec réponse positive à la Métopirone et négative à l'insuline.

◆ WEBB-PEPLOE et col (178) explorèrent par ce test cinq syndromes de Cushing (trois hyperplasies bilatérales d'origine hypophysaire, un adénome surrénalien et un syndrome paranéoplasique au cours d'un carcinome bronchique). Ils purent conclure que, seuls les hyperfonctionnements corticosurrénaliens dépendant de l'A.C.T.H. endogène étaient sensibles à l'action de la vasopressine.

◆ Les conclusions de RACADOT et col. (146) ont été identiques.

◆ Pour CROUGHS (46) l'usage de la Lysine Vasopressine est justifiée dans le diagnostic différentiel du syndrome de Cushing pour deux raisons :

— la maladie de Cushing est dûe à une production excessive d'adrénocorticotrophine secondaire en général à un excès de sécrétion de C.R.F.,

— la Lysine Vasopressine est un facteur de libération de C.R.F. et d'A.C.T.H.

Dans ces conditions, les seules réponses positives observées doivent se rencontrer dans les hyperplasies bilatérales corticosurrénales A.C.T.H. dépendantes.

C'est ce qu'il a constaté à propos de neuf malades (6 maladies de Cushing : réponse positive ; deux adénomes et un syndrome paranéoplasique : réponse négative).

Pour lui cependant, il reste à démontrer que les informations obtenues par cette exploration sont supérieures à celles données par le test à la métopirone.

Les plus enthousiastes restent cependant BETHGE et col.

(21, 22, 23) qui ont exploré 19 patients et pensent même que ce test, plus fidèle que celui à la métopirone (de réalisation plus difficile et demandant plus de temps) est comparable pour les enseignemens que l'on peut en tirer, à la freination prolongée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par la dexamethasone.

Nous avons quant à nous exploré trois patientes suspectes de maladie de Cushing. Nous en rapportons ci-dessous les observations .

OBSERVATION N° 24

L. Marcelle, 50 ans.

L'observation de cette malade a déjà été rapportée dans la thèse de BAYARD (9).

Il s'agissait d'une forme absolument typique sur le plan clinique avec le syndrome d'alcalose hypokaliémique associé à des œdèmes que l'on rencontre souvent dans les syndromes de Cushing paranéoplasiques.

Une surrénalectomie unilatérale droite (8 mars 1968 Pr GEDEON) a confirmé l'existence d'une hyperplasie intéressant surtout les éléments spongiocytaires de la fasciculée (Dr MOREAU) mais avec individualisation de nodules adénomateux formés de volumineux spongiocytes.

Les radiographies effectuées en cours d'hospitalisation (R.P.P.) avaient objectivé l'augmentation de volume des deux surrénales.

Ce sont les seuls arguments dont nous disposions pour pouvoir affirmer la nature bilatérale de la maladie, des circonstances extérieures au service n'ayant pas permis la vérification anatomique après le décès de cette malade. lade.

Dans le cadre des explorations biologiques que nous résumons dans le tableau ci-dessous, le test à la Lysine Vasopressine, très positif, (Δ = 32 μg/100 ml plasma) doit nous permettre d'affirmer la maladie de Cushing et peut-être d'écarter une étiologie paranéoplasique, en montrant la dépendance de la secrétion surrénalienne vis à vis de l'A.C.T.H. hypophysaire.

Conclusion : Syndrome de Cushing par hyperplasie bilatérale des surrénales.

Horaire	Taux de base 11 OH CS mcg/100 ml	L.V.P. 11 OH CS	Synacthène 11 OH CS	Thorn						Métopirone			Freination dexamethasone		
													1 /mg	8 mg/2 j.	
8 h	76, 65,	58	62										77		
8 h 30		62													
9 h		80	84												
9 h 30		90													
10 h		86													
13 h 30	40														
17 h 30	65														
21 h 30	42														
1 h 30	64														
△		32	22	Avant		Pendant		Après		Avant	Pend	Après			
Créatininurie mg/24 h.				809	698	1 130	837	819	775	—	780	841	—	760	686
17 CS mg/24 h.				38	50	73	57	76	65	—	61	89	—	59	51
17 OH mg/24.				67	53	104	124	117	104	—	120	144	—	74	101

Cortisol libre urinaire des 24 heures : 2 020 mcg/24 heures.
et 6 500 après A.C.T.H.

OBSERVATION N° 25

Madame L. Odette, 41 ans.

Cette malade présente :

— une asthénie,

— une surcharge pondérale modérée (68 kg pour 1 m 62),

— un hirsutisme, sans signe de virilisation, d'apparition récente,

— une dysménorrhée contemporaine quant à sa survenue de l'hirsutisme, nécessitant l'institution de cycles artifiels,

— une hypertension artérielle sans retentissement cardio-vasculaire (17-10).

Cet ensemble peut évoquer une maladie de Cushing et les explorations, en janvier 1971 ont été conduites en ce sens.

Recherche d'une tumeur hypophysaire

— Examen ophtalmologique normal.

— Examen électroencéphalographique normal.

— Radiographie du crâne : déminéralisation de la turcique dans sa partie postérieure.

Résultats biologiques (cf. tableau).

— Augmentation des taux de base des II OH corticoïdes plasmatiques avec perturbation du cycle circadien.

— Réponse exagérée à l'injection d'A.C.T.H. tant dans les urines que dans le sang.

Horaire	11 OH CS mcg/100 Taux de base	L.V.P. 11 OH CS mcg/100	Synacthène 11 OH CS mcg/100	Test de Thorn						Métopirone			Freination Déxaméthasone			
													2 mg		6 mg	
8 h	26	29	32				48						23	28	22	22
8 h 30		33														
9 h		48	63													
9 h 30		39														
10 h		30														
12 h	29						180									
16 h	26															
24 h	24															
		19	31	Avant		Pendant		Après		Avant	Pend	Après				
Créatininurie mg/24 heures					920	1 000	920	1 080	960	970	810	920	790	970	830	960
17 C.S. mg/24 heures					16,8	30,2	51	36	22	17	25	56	15,2	14,8	10,8	10,3
17 O.H. mg/24 heures					14,1	42	59	28,3	24	15,6	42	58	9,3 .	10,7	3,8	4,5

— Absence de freination avec des doses faibles de dexaméthasone alors que la suppression peut se faire avec des doses plus fortes (6 mg/24 heures) mais reste imparfaite.

Cette formule biologique s'accorde avec l'hypothèse d'une hyperplasie bilatérale des surrénales. Dans ce contexte, l'épreuve à la Lysine Vasopressine ne peut que confirmer la dépendance de la surrénale vis-à-vis d'une sécrétion accrue d'A.C.T.H.

Conclusion : Possible maladie de Cushing par hyperplasie surrénale bilatérale. Une radiothérapie hypophysaire est entreprise.

Horaire	Taux de base	L.V.P.		Test de Thorn Perfusion deux jours de suite de 25 U. d'A.C.T.H.				Test à la Métopirone			Freination par dectancyl			
											2 mcg		8 mcg	
8 h	27	27	24								21	22	23	14
8 h 30		42												
9 h		46												
9 h 30		39	64											
10 h		38												
12 h	27													
16 h	25													
24 h	22													
	Base		Pendant		Après			Avant	Pend	Après				
Créatine urinaire mg/24 h	1 000	1 220	1 000	1 000	1 070	1 200		1 230	1 100	1 160	960	970	1 070	980
17 C.S. mg/24 h	18	14,8	24	47,2	19,2	17		15,5	17,4	44	9,4	9,4	10,2	5.7
17 OH stéroïdes mcg/24 h	11,2	9,6	32	56	19,4	12		12,3	24,6	55,5	4,4	6,1	4,1	3,2

OBSERVATION N° 26

B. Maria, 41 ans.

Dans le cadre du bilan d'une hypertension artérielle découverte 18 mois avant l'hospitalisation, et après avoir éliminé un phéochromocytome et une cause rénale, une exploration cortico-surrénalienne complète a été effectuée à la recherche d'un hypercorticisme car cliniquement existaient certains signes compatibles avec ce diagnostic :

— aménorrhée apparue en même temps que l'hypertension artérielle,

— surcharge pondérale discrète (1 m 54 - 59 kg) avec faciès erythrosique et hirsutisme discret,

— nous reproduisons ci-contre les résultats de cette exploration :

Nous observons une dissociation entre les dosages plasmatiques et les dosages urinaires :

Du point de vue statique : il y a dans le sang une augmentation du taux de base de la cortisolémie et une perturbation du cycle circadien.

Dans les urines, les taux de base sont normaux, tout au moins pour les 17 OH stéroïdes urinaires (17 CS à la limite supérieure de la normale).

Du point de vue dynamique :

— les épreuves de stimulation sont positives tant sur le plan sanguin qu'urinaire.

— Les tests de freination ne manifestent leur efficacité que sur les éliminations urinaires des stéroïdes. Les 11 OH corticoïdes plasmatiques ne semblent pas affectés (mais

les comprimés ont été répartis dans la journée et n'ont pas été administrés à 23 heures).

Dans ces conditions le test de la Lysine Vasopressine s'inscrit comme normal.

Enfin, nous noterons trois éléments :

— le cholestérol est normal 2,10 g/1 000,

— il n'existe pas de diabète (glycémie : 0.81 g/1000),

— l'aménorrhée est peut-être dûe à une ménopause précoce :

- folliculine et prégnandiol bas,
- F.S.H. comprise entre 50 et 100 U.S.

Conclusion : Hypercortisolisme d'entraînement probable chez une obèse modérée, hirsute.

COMMENTAIRES

De ces trois observations nous pensons pouvoir éliminer la première (B. Maria), les éléments biologiques n'étant pas suffisamment significatifs pour pouvoir affirmer une maladie de Cushing. Nous pourrions la classer parmi les hypercorticismes d'entraînement décrits par VAGUE et col. (172, 173, 174) dans les obésités dites androïdes. Cependant, le test à la Lysine Vasopressine donne une réponse normale, différente de celle observée par JACKSON (89) chez les obèses.

L'observation de Mme L. Odette peut très bien correspondre à une hyperplasie surrénalienne bilatérale peu évolutive.

L'affection que présentait Mme L. Marcelle (obs. 24) mérite une plus ample discussion : l'hypercortisolisme était très net. Les tests dynamiques, appliqués aux dosages urinaires semblaient indiquer l'autonomie de la sécrétion de corticoïdes que l'on peut rencontrer à l'occasion d'un adénome ou d'un syndrome paranéoplasique. Cette dernière hypothèse pouvant en outre correspondre car, il existait un syndrome comportant : asthénie très marquée, œdèmes importants des membres inférieurs et une alkalose hypokaliémique. Cette symptomalogie étant réputée fréquente au cours des tumeurs secrétant une substance « A.C.T.H. like » (114).

Toutefois, le test à la Lysine Vasopressine donnant une réponse très fortement positive est plutôt en faveur d'une maladie de Cushing par hypersécrétion d'A.C.T.H. Parmi les utilisateurs de la vasopressine dans le diagnostic des hypercorticismes, seuls JAMES et col. (91) et STROTT et col. (163) ont obtenu une réponse positive dans de tels syndromes. CROUGHS n'obtient qu'une seule fois une légère

augmentation chez un de ses malades (= + 5 µg/100 ml plasma) des 11 OH corticoïdes plasmatiques, mais il l'attribue à une variation spontanée de l'activité tumorale.

Nous ne pouvons que regretter de n'avoir pas eu de contrôle anatomique permettant d'avoir une opinion définitive quant à cette malade.

AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRENALIEN APRES HYPOPHYSECTOMIE

Nous avons étudié la réponse à la Lysine Vasopressine chez huit malades dont l'hypophyse avait été partiellement ou totalement détruite pour des raisons diverses.

Ces observations, que nous rapportons ci-dessous, devraient nous permettre de mieux apprécier le mécanisme d'action de la Vasopressine.

OBSERVATION N° 27

M. Jean-Louis, 44 ans.

Hypertendu ancien ayant surtout eu des antécédents traumatiques dont une fracture du crâne sans perte de connaissance en 1950, a été hospitalisé pour bilan post-hypophysectomie.

Cette intervention a été réalisée pour un adénome chromophobe qui avait entraîné un syndrome d'hypertension intra-crânienne et une hémianopsie bitemporale.

Ce bilan met en évidnce :

— *un hypogonadisme* surtout clinique : obésité gynoïde, asthénie sexuelle, F.S.H. entre 6 et 12 U.S.

— *une hypothyroïdie :* index de thyroxine libre (Abbot) à la limite inférieure de la normale (1.5)

— *une exploration surrénalienne* dont voici les résultats :

T.	L.V.P. 11 OH CS mcg/100	Métopirone		
0	13			
30	30			
60	36			
90	30			
120	23			
△	26	Avant	Pendant	Après
Créatininurie		2 320	1 660	1 180
17 CS		41,5	32,6	13,6
17 OH		42	17,2	23

Si nous corrigeons les résultats du test à la Métopirone en tenant compte des créatininuries des 24 heures, nous n'en améliorerons pas pour autant la valeur. Peut-être cette exploration a-t-elle été faussée par l'administration, la veille de l'épreuve (dans le but d'améliorer une fonction surrénale déprimée par une thérapeutique supplétive), de 0.50 mg intra-musculaire de B $^{1-24}$ corticotrophine retard.

Nous comprendrions mieux ainsi la dissociation observée avec l'épreuve à la Lysine Vasopressine.

Conclusion : La réponse au test à la Lysine Vasopressine semble en faveur d'un reliquat hypophysaire susceptible de libérer de l'A.C.T.H.

OBSERVATION N° 28

Au cours de deux séjours hospitaliers de courte durée, M. B. Camille, 21 ans, a subi deux explorations : la première avant, la seconde après une hypophysectomie effectuée le 8 juin 1971 (Pr Y. Lazorthes) pour un volumineux adénome basophile dont la traduction clinique a été l'apparition d'une paralysie oculo-motrice (III paire gauche), accompagnée de céphalées.

Celles-ci, associées à une augmentation du volume de la selle turcique, avait entraîné la réforme militaire du patient en avril 1970.

L'intervention chirurgicale s'est déroulée sans incidents.

Temps	Avant Xie	Après Xie		Avant Hypophysectomie			Après Hypophysectomie		
	Insul.	Insul.	L.V.P.	Métopirone			Métopirone		
0	17	12	15						
30			15						
60	19	17	18						
90			19						
120	23	15	15						
150									
△	6	5	4	Avant	Pend.	Après	Avant	Pend	Après
Créatininurie				1 340	1 250	1 250	1 475	1 800	1 130
17 CS en mg/24 heures				22	21	26	15,8	17,2	10,4
17 OH en mg/24 heures				7,4	10,2	6,4	20	22,4	9,4

La régression des signes oculaires a été complète.

Le bilan pré-opératoire n'a pas montré d'altérations majeures des *fonctions thyroïdiennes :* facteur de thyroxine libre* : 6.2, réflexogramme achilléen : 280 ms ;

ni des fonctions gonadiques : morphogramme androïde, pas d'anomalie des organes génitaux externes.

En ce qui concerne la *fonction surrénalienne,* nous reproduisons sur le tableau ci-dessus, les résultats obtenus avant et après l'intervention chirurgicale.

Nous constatons que le test à la Métopirone est altéré déjà avant l'intervention avec une augmentation minime des stéroïdes urinaires.

Après l'ablation de l'adénome, l'anomalie persiste. Toutefois, nous remarquerons que les taux de base ont augmenté. D'autre part, cette épreuve nous paraît difficilement interprétable en raison de recueils urinaires de mauvaise qualité (cf. créatininurie).

Les réponses au « stress » qu'ont réalisé l'injection d'insuline et la perfusion d'arginine avant et après l'hypophysectomie sont superposables. Les taux de base cependant paraissent plus faibles après.

La Lysine Vasopressine quant à elle, stimule très faiblement la surrénale. Ce résultat est conforme à ce qu'on attendait de cette épreuve.

Conclusion : Altération de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui paraît exister déjà avant l'ablation chirurgicale de l'adénome.

* Res O Matt (Mallinckrodt) : normal compris entre 4.4 et 15.7.

OBSERVATION N° 29

Mme N. Marie-Louise, 49 ans, a subi une hypophysectomie par voie frontale pour une acromégalie ayant laissé comme sequelles un syndrome dysmorphique évident.

Outre ce dernier, lors d'une hospitalisation en 1968 (un an après l'intervention chirurgicale) nous pouvions noter :

Cliniquement :

— Un syndrome dépressif accompagné de céphalées violentes alors que les explorations ophtalmologiques, radiologiques et électroencéphalographiques permettaient d'éliminer un processus expansif évolutif.

— Une hypertension artérielle avec minima à 10 mais sans grand retentissement cardiaque (électrocardiogramme, télécœur) ou vasculaire cérébral.

— Des signes nets d'insuffisance thyroïdienne.

Biologiquement :

En l'absence d'un dosage de la somathormone, un taux de phosphore minéral sanguin à 35 mg/1 000 et une courbe d'hyperglycémie provoquée per os normale rassuraient quant à l'évolutivité de l'acromégalie.

— *Sur le plan hypophysogonadique :* il existait un taux de F.S.H. < 2.5 U.S. (un an avant l'hypophysectomie on avait réalisé une hystérectomie avec ovariectomie pour fibrome).

— *Du point de vue thyroïdien :* l'hypothyroïdie était confirmée par les examens complémentaires :

- métabolisme de base : — 2 %
- courbes de fixation de l'iode 131.

Temps	1 h	6 h	24 h	48 h	72 h
Avant Neomercazole	6 %	15 %	22	24	24
Après Neomercazole	6	16	24	28	27

L'exploration surrénalienne enfin donne les résultats suivants :

Temps	L.V.P.	Métopirone		
0 30 60 120	12 10 12 23			
△	11	Avant	Pdt	Après
17 OH mg/24 h.		6,4	10	13,5
17 C.S. mg/24 h.		4,2	9,5	14,5

Il existe une réponse moyenne à la perfusion de Vasopressine et une stimulation sub normale par la Métopirone.

Conclusion : Malgré l'hypophysectomie il persiste un certain degré d'activité adrénocorticotrope hypophysaire.

Evolution : Cette malade que nous avions perdu de vue, est revenue en urgence en novembre 1969 pour un coma diabétique hyperosmolaire résistant à la réanimation. Le contrôle nercropsique n'a pas pu être effectué.

Test de Suder et Wyss (30).
Deux épreuves de fixation de l'iode 131 sont effctuées :
— la première à l'état basal,
— la seconde 36 heures après la dernière prise de NEOMERCAZOLE* (antithyroïdien de synthèse donné à la dose de 60 mg par jour pendant 5 jours.
On doit observer un rehaussement de 8.5 % à la 24e heure.

* Laboratoires ASPRO NICOLAS S.A.

OBSERVATION N° 30

M. TO. Gilbert, 39 ans est un acromégale opéré en septembre 1967 (Pr G. LAZORTHES) et traité depuis 1968 par deux centigrammes d'extraits thyroïdiens. L'hospitalisation est motivée par l'apparition d'un œdème palpébral associé à un larmoiement posant le problème de la survenue d'une hyperstimulation par la T.S.H. sur ce terrain.

□ Pas de syndrome tumoral (examen ophtalmologique, électroencéphalogramme, radiographie selle turcique).

◆ *Axe hypophysogonadique :* asthénie sexuelle, pas d'atrophie testiculaire, morphogramme androïde, F.S.H. 10 U.S.

Temps	Synacthène 11 OH CS mcg/100	11 OH CS mcg/100	Métopirone		
0	24	14			
30		20			
60	24	19			
90		15			
120		13			
△	9	5	Avant	Pend.	Après
17 CS mg/24 h			8,5	11	18,7
17 OH mg/24 h			5,3	11,9	21

◆ *Axe hypophysothyroïdien :* pas de dysthyroïdie clinique, réflexogramme achilléen normal.

◆ *Axe hypophyso-surrénalien :* pas de signes périphériques d'insuffisance. Tension artérielle 12-6. Pas de perturbations ioniques.

Conclusion : réactivation plus faible par le test à la Lysine Vasopressine. La sécrétion d'A.C.T.H. ne paraît pas totalement supprimée.

OBSERVATION N° 31

Mme E. Jeanne, 49 ans a été hospitalisée en urgence en juin 1969 pour un collapsus cardio-vasculaire.

La notion d'une hypophysectomie antérieure (1951 à Paris) pour un adénome chromophobe sans traitement compensateur et l'existence d'une perte de sel objectivée par les bilans électrolytiques étaient en faveur d'une défaillance surrénalienne. Une réanimation appropriée a permis d'une part de contrôler l'épisode aigu et d'autre part d'effectuer un bilan endocrinien et tumoral.

Il persiste une aménorrhée qui était cependant apparue avant l'intervention chirurgicale.

Du point de vue thyroïdien, peu de signes cliniques mais :

— le réflexogramme achilléen était à 440 ms (zone hypothyroïdienne),

— le métabolisme de base à — 15 %,

— la cholestérolémie à 3.50 g/1000,

— le traçage à l'iode 131 confirme l'hypothyroïdie.

Temps	1 h	6 h	24 h	48 h	72 h
Fixation à l'I. 131	4 %	11 %	20 %	21 %	22 %

Un test de stimulation (Studer, Wyss) par le néomercazole est resté négatif.

La fonction surrénalienne malgré l'épisode aigu motivant l'intervention semble peu altérée.

Dosages des stéroïdes urinaires :

17 CS 7.1 et 8 mg/24 heures.
17 OH 10.1 et 10.3 mg/24 heures.

(Recueils effectués après arrêt de la thérapeutique supplétive.)

Dosages plasmatiques des II OH stéroïdes :

Base	32					
Synacthène	42					
Lysine Vasopressine	12	18	20	21	21	9

Conclusion : Pan hypopituitarisme post-hypophysectomie avec atteinte thyroïdienne prédominante.

OBSERVATION N° 32

Mme PE. Jeanine, 44 ans, est une diabétique connue depuis 1948 et traitée longtemps par des médications orales non précisées et sans régime déterminé.

— L'apparition de troubles oculaires nécessite en 1965 le remplacement des comprimés antidiabétiques par de l'insuline (40 U. par jour d'insuline Endo retard). Malgré cette substitution thérapeutique la rétinopathie s'aggrave et une destruction hypophysaire jugée utile, est réalisée par implantation d'or radio-actif intra-sellaire.

— L'efficacité de ce traitement s'est traduite :
- par une stabilisation des lésions ophtalmologiques,
- par une diminution des besoins en insuline qui a pu même être de nouveau remplacée par une association biguanide-sulfamide.

— Sur le plan endocrinien :
- du point de vue hypothalamo-hypophysogonadique :
  - aménorrhée secondaire,
  - persistance d'une libido normale.
- du point de vue thyroïdien et surrénalien : cliniquement aucune manifestation d'insuffisance.

Le test à la Lysine Vasopressine, seul examen effectué dans le cadre d'une hospitalisation (en 1969) volontairement écourtée par la malade a été normal :

Temps	0	30	60	120	△
11 OH CS mcg/100 ml	21	27	34	27	+ 13

Evolution : L'état général et surtout vasculaire de cette jeune patiente s'est dégradé. Actuellement la cécité est complète et une hospitalisation récente a été motivée pour un accident vasculaire cérébral régressif (hémiplégie droite).

Conclusion : Hypophyse non totalement détruite par le radio-isotope.

OBSERVATION N° 33

A. — Mme F. Simone, 35 ans est hospitalisée une première fois en juin 1970 pour un double problème :

— celui d'une stérilité primaire involontaire,

— celui d'un hirsutisme.

1) *Le premier problème* est en partie résolu car le mari présente une azoospermie excrétoire ayant résisté à de multiples tentatives de reperméabilisation des voies excrétrices du sperme. Toutefois, les cycles présentés par la patiente sont longs et semblent monophasiques.

2) *Le deuxième* a fait l'objet d'une exploration des surrénales et des ovaires.

— *Radiologique :* Le rétro-pneumo-péritoine et la phlébographie surrénalienne (Dr JOFFRE) ne visualisent aucune lésion tumorale.

— *Biologique :* Une épreuve de freination stimulation (94) objective (cf. tableau) une suppression satisfaisante

Nature	Taux de base	Sous D*	** H.C.G.
17 CS mg/24 h.	13	4,2	5,2
17 OH CS mg/24 h.	5,2	1,5	1,9
Phenolstéroïdes mcg/24h.	40		60
Complexe pregnandiol mg/ 24 heures.	0,1		3,5
Créatininurie	1 400	1 490	1 450
Volume urinaire	1 120	1 750	1 730

* Dexaméthasone.

** H.C.G. : Gonadotrophines chroniques

des taux des 17 cétostéroïdes urinaires et des 17 hydroxystéroïdes. Ces excrétions n'augmentent pas sous stimulation par les gonadotrophines chorioniques.

F.S.H. comprise entre 10 et 20 U.S.

B. — L'attention est surtout retenue par l'aspect acromégaloïde de cette patiente et un bilan est effectué à la recherche d'une lésion hypophysaire :

— *Ophtalmologique :* rétrecissement concentrique du champ visuel à gauche avec flou papillaire à l'examen du fond d'œil.

— *Radiologie :* grosse selle turcique avec à la cisternographie (Pr Roulleau) : « découverte d'un adénome avec expansion supra-sellaire rétrochiasmatique se développant surtout à gauche de la ligne médiane ».

— *Biologique :* nous n'avons que des signes indirects :

- phosphore minéral sanguin : 40 mg/l,
- courbe d'hyperglycémie provoquée per os normale.

C. — *Intervention chirurgicale :* le 16 novembre (Pr Y. Lazorthes) par voie transnaso-transphénoïdale médiane permettant l'ablation d'un micro-adénome éosinophile.

D. — *Bilan post-opératoire* (mai 1971) :

— *Axe hypophysogonadique :* F.S.H. comprise entre 10 et 30 U.S., courbe ménothermique *biphasique* traduisant l'existence d'une ovulation.

— *Axe hypophyso-thyroïdien :* Cholestérolémie : 2.05 g/l, réflexogramme achilléen : 260 ms, Index de thyroxine libre normal* : 5.8.

* Res O Matt (Mallinkrodt) normal compris entre 4.4 et 15.7.

— *Axe hypophyso-surrénalien :*

- cycle circadien conservé : 8 h : 13 mcg/100 ml, 24 h : 6 mcg/100 ml,
- stimulation par la $\beta 1—24$ corticotrophine de bonne qualité,
- stimulation hypophysaire plus intense par l'insuline que par la Lysine Vasopressine.

Temps	Synacthène 11 OH CS mcg/100	Insuline 11 OH CS mcg/100	L.V.P.
0	13	16	13
20			
30			10
40			
60			22
90	36	21	19
120		28	15
△	23	12	9

Au total, l'intervention chirurgicale ne semble pas avoir lésé les différents axes endocriniens. Toutefois, un dosage dynamique de la somathormone effectué les 11 et 12 juin 1971 objective une sécrétion d'hormone somatotrope encore excessive, non suppressible mais stimulable :

— Freination par une perfusion de sérum glucosé hypertonique :

avant : 26 ng/ml,

après : 25.6 ng/ml.

— Stimulation par une injection d'insuline ordinaire (0.15 U./kg poids) :

20' 25.8 ng/ml

40' 36.8 ng/ml

60' 32 ng/ml

90' 38 ng/ml

dont l'efficacité a été contrôlée par des dosages de la glycémie.

En conclusion : Un traitement par la Chlorpromasine* est envisagé, mais au préalable une nouvelle exploration dynamique de la sécrétion d'hormone somatotrope est proposée afin d'en vérifier ultérieurement l'efficacité.

* Largactyl (Laboratoires SPECIA).

OBSERVATION N° 34

Mme S. Suzanne, 55 ans, a effectué différents séjours dans le service pour la surveillance post-opératoire d'une hypophysectomie réalisée pour acromégalie.

L'histoire de la maladie semble remonter à 1962 où la patiente subit une hystérectomie totale avec ovariectomie pour fibrome utérin. Au décours de cette intervention furent notés deux éléments :

— augmentation du poids corporel,

— déformation progressive des extrémités.

Le diagnostic d'acromégalie est porté un peu plus tard, et la malade opérée le 3 février 1970 (Pr. G. Lazorthes).

Les suites opératoires ont été bonnes (en particulier pas de diabète insipide). La seule perturbation notable est l'apparition d'une boulimie responsable d'une prise pondérale progressive (+ 7 kg) aboutissant à une obésité modérée de type androïde (73 kg pour 1 m 63).

A. — *I^e Bilan* 1970

La première exploration est en faveur de la suppression de l'activité somatotrope et de la persistance d'une activité endocrinienne valable :

Thyroïde :

— Pas de dysthyroïdie clinique, ni d'hyperplasie thyroïdienne notable,

— réflexogramme achilléen : 300 ms (normal).

Gonades : F.S.H. < 4 U.S.

Surrénales:

— Conservation du cycle circadien de la cortisolémie :

8 heures : 19 mcg/100 ml

24 heures : 5 mcg/100 ml.

— Persistance d'une réactivation possible de la sécrétion d'A.C.T.H., de meilleure qualité par la Métopirone que par la Lysine Vasopressine.

Temps	L.V.P. 11 OH CS mcg/24	Test à la Métopirone		
0	13			
30	18			
60	21			
90				
120	18			
△	8	Avant	Pendant	Après
17 cétostéroïdes mg/24		9,9	9,4	29,7
17 OH S mg/24 h.		6,6	9,9	24,1

— Hormone somatotrope : pas de dosage.

B. — 2e *bilan* 1971

L'apparition d'un goître au sein duquel la palpation révélait la présence d'un nodule isthmique, a motivé une exploration thyroïdienne complète :

Thyroïde :

— Réflexogramme achilléen : 320 ms,

— Index de la thyroxine libre (Abbott) : 1.65 (limite inférieure de la normale),

— Courbes de fixation de l'iode 131 :

Temps	1 h	6 h	24 h	48 h	72 h	Index de Thyroxine
Avant T.S.H.	4 %	11 %	19,5 %	20 %	19	1,65
Après T.S.H.	9 %	19 %	28 %	28 %	27 %	3,6

Cette exploration est en faveur d'une discrète hypothyroïdie peu stimulable par l'hormone thyréotrope.

Sur la scintigraphie thyroïdienne, le nodule palpable ne fixe pas l'iode. Une exérèse chirurgicale est envisagée.

Gonades : F.S.H. comprise ente 50 et 100 U.S.

Surrénales : Aucune modification par rapport au bilan précédent.

Temps	Lysine 11 OH CS mcg/100 ml Vasopres.	Insuline	Test à la Métopirone		
0	18	13			
30	25	15			
60	26	21			
90	19	21			
120	21				
△	8	8	Avant	Pendant	Après
17 cétostéroïdes			10,1	13,6	30,7
17 OH stéroïdes			2,2	7,8	15

L'hormone somatotrope dosée au cours des épreuves de freination par du sérum glucosé hypertonique et après stimulation par de l'insuline (0.15 U. kg poids) reste invariablement à des taux compatibles avec la normale.

Taux de base .. .. 4 ng/ml

Après glucosé .. .. 8,6 ng/ml

Après insuline .. .. 5' 3,6 ng/ml

20' 3 ng/ml

40' 4,4 ng/ml

60' 11 ng/ml

Conclusion : L'ablation de l'adénome hypophysaire responsable de l'acromégalie a stoppé l'évolution de la maladie et n'a entraîné qu'un déficit modéré de la fonction thyroïdienne. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien demeure sensible aux stimulations.

COMMENTAIRES

Pour l'interprétation des résultats (tableau 9) nous devons tenir compte de deux facteurs :

— en dehors de P. Jeannine (obs. 32), tous les autres malades subirent une hypophysectomie pour tenter d'enrayer l'évolution d'une néoformation hypophysaire ;

— les modalités d'ablation de l'hypophyse sont très dissemblables et en particulier pour les observations 28 et 33 nous savons que seule la lésion tumorale a été détruite.

A. — *Fonction hypophyso-surrénalienne et tumeurs hypophysaires.*

Les conclusions de tous les auteurs qui ont étudié l'axe hypophyso-cortico-surrénalien des malades porteurs de tumeurs hypophysaires ou supra-sellaires sont concordantes : il existe une altération nette dans plus de la moitié des cas.

1° Marks et col. (123) utilisant le test à la Métopirone chez 20 malades (15 adénomes pituitaires et 5 atteintes supra-sellaires) ont observé dans le premier groupe, une réponse nettement insuffisante dix fois et nulle cinq fois alors que les taux de base des stéroïdes urinaires étaient comparables à ceux des sujets témoins. Ces résultats confirmaient ceux de Liddle et col. (109) qui trouvèrent une diminution de la réserve hypophysaire en A.C.T.H. dans six adénomes chromophobes.

2° Cushman et Hilton (48) plus récemment, utilisant la Métopirone par voie intra-veineuse avec évaluation des taux plasmatiques du composé « S » (11 desoxycortisol)

comme critère de réponse classent leurs patients en trois groupes :

Groupe I : taux de base bas et réponse sub-normale à la métopirone.

Groupe II : taux de base situés à la limite inférieure de la normale et réactivation insuffisante.

Groupe III : exploration normale. Le groupe ne représente que 42 % des explorations effectuées.

3° Jenkins et Else (98) ont étudié la régulation de la sécrétion d'A.C.T.H. chez 23 malades présentant des tumeurs pituitaires (17 adénomes chromophobes, 4 acromégalies et un crâniopharyngiome) non traitées en comparant les effets de différents agents :

— A.C.T.H. ;
— Pyrogène ;
— Lysine Vasopressine ;
— Hypoglycémie à l'insuline ;
— Métopirone.

Un seul sujet eut une réponse normale pour tous les tests. Chez tous les autres, on observera un défaut de réponse à une ou plusieurs épreuves confirmant ainsi :

— d'une part, la grande fréquence d'une insuffisance surrénalienne au cours de ces tumeurs,
— d'autre part, la nécessité de multiplier les moyens d'investigation afin de ne pas être tributaire d'une erreur technique faussant un résultat.

En ce qui concerne la fiabilité des méthodes et leur rendement, le test à la Métopirone leur paraît moins sensible que celui utilisant la Lysine Vasopressine. Jenkins et Elkington (97) chez des hypophysectomisés pour tumeurs avaient au contraire noté une incidence plus grande d'altération de réponses à la Métopirone qu'au Pyrogène qui était utilisé comparativement.

4° Lundberg et col. (119) ont aussi utilisé la Lysine Vasopressine pour l'étude de l'axe adrénocorticotrope au cours des tumeurs hypophysaires et ont obtenu les résultats suivants :

— sur 19 lésions « in situ » : 8 réponses anormales ;

— chez 22 hypophysectomisés : 19 réponses inférieures à la normale.

Ils accordent ainsi une très grande valeur à cette exploration dans le diagnostic de néoformation pituitaire, sauf lorsqu'il existe une atrophie du nerf optique (120) (dans ce cas qu'il y ait ou non formation tumorale, la réponse est perturbée).

B. — *Qualité de l'hypophysectomie.*

La deuxième restriction concernant l'interprétation de nos résultats tient au caractère total ou incomplet de la destruction hypophysaire compte tenu du fait que l'ablation des trois quarts d'une hypophyse n'entraîne aucune anomalie endocrinienne (68).

C. — *Nos résultats :*

Tableau n° 9

	Obs.	Age	Sexe	L.V.P.	Méto.	A. Chromoph.
Groupe 1	27	44	M	26	?	
	32	44	F.	13	—	Diabète
Groupe 2	28	21	M	4	3	A. Basophile
	29	49	F.	11	10,5	Acr.
	30	39	M	6	15,7	Acr.
	31	49	F.	9	—	Acr.
	33	35	F.	9	—	Acr.
	34	55	F.	8	13	Acr.
	— Moyenne			7,84		
	— Ecart type			2,48		
	— Erreur absolue			1,02		

Nous pouvons diviser nos malades en deux groupes :

1° Dans le premier, comprenant les observations 27 et 32 nous avons deux réponses normales à la Lysine Vaso-

pressine qui s'intègrent dans un contexte clinique en faveur d'une fonction surrénalienne conservée alors que les axes hypophyso-gonadiques et hypophyso-thyroïdiens semblent altérés. Nous avons déjà discuté, à propos de M. M... (obs. 27) la dissociation du test à la Lysine Vasopressine d'avec celui à la Métopirone que nous ne saurions interpréter, même en effectuant les corrections rendues nécessaires par l'étude des créatininuries, comme étant normal.

2° Le deuxième groupe est plus intéressant dans la mesure où l'augmentation moyenne du taux plasmatique des 11 OH corticostéroïdes plasmatiques sous Lysine Vasopressine (7.84 ± 2.48 mcg/100 ml plasma) est significativement ($P. < 0.001$) plus basse que celle observée chez nos sujets témoins (17.0 ± 5 mcg/100 ml).

a) Parmi ces six sujets, quatre ont eu de façon concomitante une épreuve à la Métopirone, hormis B. Camille (obs. 28) qui a une réponse à ce test très inférieure à la normale, les autres semblent avoir une réserve pituitaire en A.C.T.H. de bonne qualité. Ces résultats donneraient à penser que le test à la Vasopressine est un des plus sensibles pour l'appréciation d'un dysfonctionnement hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Notre série est cependant trop peu importante pour que nous puissions en être certains.

b) Nous savons en outre que pour les malades 28 et 33, seule la lésion tumorale a été enlevée, le reste de l'hypophyse ayant été épargné.

● Pour le premier, nous pensons qu'il existe effectivement une diminution de la sécrétion d'A.C.T.H. en réponse à une stimulation, qu'elle soit provoquée par l'abaissement du taux circulant des corticoïdes plasmatiques ou qu'elle soit secondaire à l'administration d'un dérivé à activité C.R.F. Il est vraisemblable que l'adénome, dont le volume était suffisamment important pour provoquer une paralysie oculomotrice, est responsable de cette anomalie, préexistant donc à l'hypophysectomie.

◆ En ce qui concerne la seconde (obs. 33) non seulement la néoformation tumorale semblait trop peu développée pour être rendue responsable d'un hypofonctionnement surrénalien, mais encore son exérèse chirurgicale paraît avoir amélioré les cycles biologiques de la malade :

— réapparition de cycles ovulatoires,

— conservation d'un cycle circadien des 11 OH stéroïdes plasmatiques, or, nous savons que la perte de cette rythmicité est souvent la traduction endocrine la plus précoce d'un désordre hypothalamique (103).

Nous regrettons seulement, pour que cette observation soit complète, de n'avoir pas pu effectuer une épreuve à la Métopirone.

Cette observation est en outre intéressante à considérer sur le plan de la physiopathologie de l'acromégalie : après ablation de la tumeur, nous avons mis en évidence une sécrétion de somathormone élevée, non freinable par une solution de glucosé hypertonique, mais stimulable par l'hypoglycémie induite par l'insuline, comme si une hypertonie diencéphalique, responsable de la maladie, persistait.

c) Mme S.S. (obs. 34) a subi deux tests à la Lysine Vasopressine :

— le premier quelques semaines après l'hypophysectomie,

— le second un an plus tard.

Le temps écoulé après l'acte chirurgical n'a eu aucune incidence sur les résultats obtenus : les deux fois l'augmentation des 11 OH CS plasmatiques a été la même (8 mcg/100 ml).

Au total, l'analyse de ces résultats et de ceux relevés dans la littérature, permet de penser que :

— les néoformations tumorales de la région pituitaire et suprahypophysaires sont susceptibles d'entraîner un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, dont la traduction est un défaut de réponse plus ou moins intense aux agents « stressants » utilisés ;

— la destruction totale de l'antéhypophyse est de réalisation difficile ;

— le mode d'action de la Lysine Vasopressine et surtout son point d'impact restent imprécis : si l'on peut exclure une action discrète sur le cortex surrénal, on ne peut en aucune façon éliminer celle qu'elle est susceptible d'exercer sur l'hypothalamus.

CONCLUSION

A propos de 62 tests et de 34 observations, nous avons analysé, les enseignements que l'on pouvait tirer d'une épreuve de stimulation de la libération d'A.C.T.H. hypophysaire par un corps synthétique se comportant dans une certaine mesure comme un C.R.F. : la Lysine 8 Vasopressine.

Il ressort de cette étude que, à condition d'interpréter les résultats de ce test en fonction du contexte clinique et biologique de l'observation, il mérite d'être adopté en pratique courante car :

— la simplicité de sa réalisation,

— sa rapidité d'exécution,

— l'absence de danger et le peu d'inconvénients qu'il présente en regard des renseignements qu'il peut apporter, lui permettent d'être effectué, même de façon ambulatoire dans le cadre d'une consultation.
porter.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le 13 septembre 1971.

Le Président de l'Université

PAUL SABATIER

Pr. LARENG.

Pr. BOULARD.

BIBLIOGRAPHIE

1. — ACKERMAN (G.L.) et NOLAN (C.M.). — Adrenocortical responsivenesse after altenate day corticosteroïd therapy. New England J. Med. 1968, *278 :* 405.
2. — ADAMS (D.A.) ,GOLD (E.M.), GONING (H.G.). — Adrenocortical function during intermittent corticosteroïd therapy. Ann. Intern. Med. 1966, *64 :* 542.
3. — ALEXANDER (D.P.), BRITTON (H.G.), FORSLING (M.L.), NIXON (D.A.) et RATCLIFFE (J.G.). — The release of corticotrophin and vasopressin in the foetal sheep in response to haemorrhagi. J. Physiology (London) 1970, *213 :* 31.
4. — ANDERSEN (R.N.) et EGDHAL (R.H.). — Effect of vasopressin in pituitary secretion in the dog. Endocrinology 1964, *74 :* 4, 538.
5. — BACON (P.A.), DALY (J.R.), MYLES (A.B.) et SAVAGE (O.). — Hypothalamo-pituitary adrenal function in patients on long term adrenocorticotrophin therapy. Ann. Rheum. Dis. 1968, *27 :* 7.
6. — BARIETY (M.), DRODOWSKY (M.), SCHWARTZ (J.) et HENRY (R.). — Exploration de l'axe diencéphalo-hypophyso-surrénalien du tuberculeux pulmonaire. Ann. Endoc. (Paris) 1963, *24 :* 565.
7. — BASTENIE (P.A.). — L'insuffisance corticosurrénale après corticothérapie. In : « *Actualités Endocrinologiques* » III[e] série p. *149.* Expansion Scientifique (Paris), 1962.
8. — BAUMANN (G.), SONKSEN (P.), DINGMAN (J.F.). — Hypophysiotropic action of vasopressin and oxytocin in man. Clin. Res., 1971, *19 :* 367.
9. — BAYARD (F.). — Le dosage des 11 hydroxycorticostéroïdes plasmatiques non conjugués. Mise au point d'une méthode et applications cliniques. Thèse Toulouse 1968.
10. — BEITINS (I.Z.), SHAW (M.H.), KOWARSKI (A.), et MIGEON (C.J.). — Comparison of competitive protein binding radioassay of cortisol to double isotope dilution and Porter Silber methods. Stéroïds 1970, *15 :* 6, 765.
11. — BENHAMOU (R.), CROISIER (G.), KLOTZ (H.P.). — A propos d'une insuffisance surrénale gravissime après traumatisme crânien (anomalies de l'axe C.R.F. - A.C.T.H.). Ann. Endocr. (Paris) 1971, *32 :* 290.
12. — BENARD (H.), BOURDIN (J.S.), SARACINO (R.) et SEEMAN (A.). — Etude comparative des 17 cétostéroïdes totaux et des 17 hydroxy stéroïdes libres dans le plasma des femmes atteintes de cancer du sein. Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 1967, *12 :* 238.
13. — BERNARD-WEIL (E.), DECOURT (J.) et BLANPIN (O.). — Négativité de la réponse surrénalienne à la perfusion intra-veineuse d'extrait post-hypophysaire chez des sujets atteints de lésions hypothalamiques. Ann. Endocr. (Paris), *17 :* 849.

14. — BERNARD-WEIL (E.), GROS (C.), PRIVAT DE GARILHE (M.), JOLY (P.), ADAM (Y.), DECOURT (J.). — Augmentation du taux des 17 OH plasmatiques après perfusion d'un extrait d'hypophyse postérieure à action C.R.F. C.R. Soc. Biol. 1963, *157 :* 14.
15. — BERNARD-WEIL (E.), DECOURT (J.), GILBERT DREYFUS, DAVID (M.), SEBAOUN (J.) et ADAM (Y.). — Evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal function by the vasopressin (or. C.R.F. test). 11nd Int. Congr. Hormonal Steroïds, Milan 1966, Experta Med. Int. Congress series n° 132, p. 1149.
16. — BERNARD-WEIL (E.), GILBERT DREYFUS, DAVID (M.), SACHS (M.) et SEBAOUN (J.). — Evaluation of an antidiuretic effect in cancer. Lancet 1967, *2 :* 324.
17. — BERNARD-WEIL (E.), DALAGE (C.). — Inhibition by cortisol of the favorable action of Lysine Vasopressin on the growth of He La cell. cultures. Experentia (Basel) 1968, *24 :* 1001 (in 19, p. 849).
18. — BERNARD-WEIL (E.) et GUILLEMANT (S.). — Test à la Lysine Vasopressine chez des cancéreux mammaires. Schweiz. Med. Wschr. 1971, *101 :* 848.
19. — BERTHOLD (K.), ARIMURA (A.), SCHALLY (A.V.). — Comparison of effects of 6 dehydro 16 methylene-hydrocortisone (STC 407) and dexamethasone on the suppression of the hypothalamo pituitary adrenal system. Acta Endocr. (Kbh) 1970, *63 :* 423.
20. — BERTHOLD (K.), ARIMURA (A.), SCHALLY (A.V.). — Effect of 6 dehydro 16 methylene-hydrocortisone on the release of A.C.T.H. from rat pituitary glands in vitro. Acta Endocr. (Kbh) 1970, *63 :* 431.
21. — BETHGE (H.), IRMSCHER (K.) et ZIMMERMANN (H.). — Das Verhalten der Corticosteroïde im Plasma Wärhend der Insulinhypoglykämie und unter Lysin Vasopressin als Funksionsprüfung des Hypothalamus-hypophysennebenierenrinden-systems. Acta Endocr. (Kbh) 1967, *55* : 622.
22. — BETHGE (H.), BOYER (J.M.) et WINKELMANN (W.). — Diagnosis of Cushing's syndrom. The differentiation between adrenocortical hyperplasia and adrenocortical adenoma by means of Lysine Vasopressin. Acta Endocr. (Kbh) 1969, *60* : 47.
23. — BETHGE (H.), WINKELMANN (W.), HEESEN (D.), MIES (R.), WIEGELMANN (W.) et BAYER (J.M.). — Differential diagnosis of Cushing's syndrome by means of Lysine Vasopressine 17 Symp. Dtsch Ges. Endokrin. abstract n° 91 in Acta Endocr. 1971 (Sup. 152), p. 91.
24 — BINOUX (M.), GIRARD (F.) et MOZZICONACCI (P.). — Variation de l'activité corticotrope et du cortisol plasmatique au cours du nycthémère et sous l'influence de la métopirone et de l'A.C.T.H. Sem. Hôp. Paris (Ann. Pediat.) 1966, *41 :* 1614.
25. — BLICHERT-TOFT (M.), BLICHERT-TOFT (B.) et KAALUND JENSEN (H.). — Pituitary adrenocortical stimulation in the aged as reflected in levels of plasma cortisol and compound S. Acta Chir. Scand. 1970 *136 :* 665.
26. — BLOCH-MICHEL (H.), GORINS (A.), THEVENET (M.) et KANOVITCH (B.). — Appréciation de l'activité du couple hypophyso-surrénalien au cours de la corticothérapie pour maladies rhumatismales. Ann. Endocr. (Paris) 1966, *27 :* 75.

27. — BLOCH-MICHEL (H.), GORINS (A.) et THEVENET (M.) — L'activité hypothalamo-hypophyso-surrénalienne sous corticothérapie ; étude comparée des tests à l'A.C.T.H., au Synacthène, à la métopirone, à la Lysine Vasopressine et aux Pyrogènes. Ann. Endocr. (Paris) 1969, *30 :* 470.
28. — BOYER (J.), GIRODENGO (M.), DZIENISZEWSKI (J.) et VAGUE (J.). — La réponse secrétoire corticosurrénale des sujets obèses à l'injection de B 1-24 corticotrophine. Ann. Endocr. (Paris) 1970, *31 :* 869.
29. — BRICAIRE (H.) et VILLAUMEY (M.J.). — Le retentissement endocrinien des crâniopharyngiomes. In. Entretiens de Bichat, 1966, p. 151. Expansion Scientifique Française Paris.
30. — BRICAIRE, JOLY, MATHIEU DE FOSSEY, COURJARET et BAILLET. — Exploration du couple hypophyso-thyroïdien à l'aide d'un dérivé de l'imidazol. Presse Médicale 1964, *72 :* 2505.
31. — BRICAIRE (H.), LEPRAT (J.), WEILER (J.) et AIMEZ (P.). — Les insuffisances surrénales lentes : étude biochimique et thérapeutique. Mon. Soc. Franc. Biol. Clin. Hormonologie Surrénale. L'Expansion Ed. 1965, p. 221.
32. — BRICAIRE (H.), MOREAU (L.), LAUDAT (P.H.), LAUDAT (M.H.) et SCHOELLER (J.P.). — Une méthode rapide d'exploration dynamique des surrénales le test à la B 1-24 corticotrophin. Ann. Endocr. (Paris) 1966, *27 :* 173.
33. — BRICAIRE (H.), LEPRAT (J.), LAUDAT (P.H.), LUTON (J.P.) et MILGROM (E.). — Un test de freination rapide de l'axe hypophyso-surrénal (dose unique de dexaméthasone). Ann. Endocr. (Paris) 1967, *28 :* 65.
34. — BRICAIRE (H.) et LEPRAT (J.). — Méthode actuelle d'exploration dynamique de la fonction cortisosurrénalienne. Acquisitions Médicales Récentes. Expansion Ed. 1967.
35. — BROOKS (R.V.), DUPRE (J.), COGATE (A.N.), MILLS (J.H.) et PRUNTY (F.T.G.). — Appraisal of adrenocortical hyperfunction patients with Cushing's syndrome on « non endocrine » tumors. J. Clin. Endocr. 1963, *23 :* 725.
36. — BROSTOFF (J.), JAMES (V.H.T.) et LANDON (J.). — Plasma corticostéroïds and growth hormone response to Lysine Vasopressin in man. J. Clin. Endocr. 1968, *28* : 511.
37. — BROWNIE (A.C.) et SPRUNT (J.C.). — Lancet, 1962, *1 :* 773 in (45), p. 403.
38. — BRUN (J.), REVOL (A.), KALB (J.C.), PERRIN-FAYOLLE (M.) et QUENEAU (P.). — Bilan et valeur actuelle des signes d'hyperactivité neuro-hypophysaire testée par l'épreuve à la métopirone au cours des sarcoïdoses. La Sarcoïdose. Rapp. IV[e] Conf. Intern. Masson et Cie Ed. 1967, Paris.
39. — CARTER (M.E.) and JAMES (V.H.T.). — Effect of corticotrophin therapy on pituitary adrenal function Ann. Rheum. Dis. 1970, *29 :* 91.
40. — CARTER (M.E.) and JAMES (V.H.T.). — Comparison of effects of corticotrophin and corticosteroïds on pituitary adrenal function. Ann. Rheum. Dis. 1970, *29 :* 91.
41. — CHEIFETZ (P.N.), GAFFUD (N.T.) et DINGMAN (J.F.). — The effect of Lysine Vasopressin and hypothalamic extracts on the rate of corticosterone secretion in rats treated with dexamethasone and pentobarbitone. J. Endocr. 1969, *43 :* 521.
42. — CHOWERS (I.), FELDMAN (S.) et DAVIDSON (J.M.). — Effects of intra hypothalamic cristalline steroïds on acute A.C.T.H. secretion. Amer. J. Physiol. 1963, *205* : 671.

43. — CLAYTON (G.W.), LIBRIK (L.), GARDNER (R.L.) et GUILLEMIN (R.). — Studies on the circadian rythm of pituitary adreno-corticotropic release in man. J. Clin. Endocr. 1963, *23 :* 1156.
44. — CLAYTON (G.W.), LIBRIK (L.), GARDNER (R.L.) et GUILLEMIN (R.). — Studies on the circadian rythm on vasopressin induced adreno-corticotrophin release in man. J. Clin. Endocr. 1965, *25 :* 1156.
45. — COLBY (H.D.) et BROWNIE (A.C.). — A comparison of the effects produced by metyrapone and its reduced metabolite on the adrenal 11 β-hydroxylase system in the rat. Steroïds 1970, *16 :* 4, 402.
46. — CROUGHS (R.J.M.). — Use of Lysine-Vasopressin in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. Acta Endocr. (Kbh) 1970, *65 :* 595.
47. — CRYSTAL (R.G.), ROSE (L.I.), JAGGER (P.I.) and LAULER (D.P.). — Cushing's syndrom caused by a metopyrone responsive adrenocortical adenoma. J. Clin. Endocr. 1970, *31 :* 199.
48. — CUSHMAN (P. Jr) and HILTON (J.G.). — Studies of metyrapone responses in patient with pituitary disease. J. Endocr. 1969, *43 :* 377.
49. — DAVIDSON (J.M.) et FELDMAN (S.). — Cerebral involvement in the inhibition of A.C.T.H. secretion by hydrocortisone. Endocrinology 1963, *72 :* 379.
50. — DECOURT (J.), MICHARD (J.P.). — Insuffisances surrénales secondaires (deutéropathiques) et insuffisances surrénales fonctionnelles. Sem. Hôp. Paris 1956, *32 :* 200.
51. — DECOURT (J.) et BERNARD-WEIL (E.). — L'exploration dynamique de deux cas de maladie de Cushing avec adénome hypophysaire au moyen du test à l'extrait posthypophysaire combiné au freinage par la dexaméthasone. Presse Méd. 1964, *72 :* 379.
52. — DECOURT (J.) et BERNARD-WEIL (E.). — L'exploration dynamique de la fonction corticotrope antehypophysaire chez l'homme par le test aux hormones neuro-post-hypophysaires. Endocrinologia (Bucureski) 1965, *2 :* 291 (in 163, p. 152).
53. — DECOURT (J.). — Insuffisances surrénales secondaires (deuteropathiques), fonctionnelles et iatrogènes. Rev. Prat. (Paris) 1970, *20 :* 1717.
54. — DESPHANDE (N.), JENSEN (V.), CARSON (P.), BULBROOK (R.D.), LEWIS (A.A.) et MARCH (C.R.). — Some aspects of measurement of cortisol production in patients with breast cancer. J. Endocr. 1969, *45 :* 571.
55. — DHARIWAL (A.P.S.), RUSSELL (S.M.) McCANN (S.M.) et YATES (F.E.). — Assay of corticotrophin releasing factors by injections into the anterior pituitary of intacts rats. Endocr. 1969, *84 :* 544.
56. — DOE (R.P.), ZINNEMAN (H.M.), FLINK (E.B.) et ULSTROM (R.A.). — Significance of concentration of non protein bound cortisol in normal subjects Cushing's syndrome pregnancy and during estrogen therapy. J. Clin. Endocr. 1960, *20 :* 1184.
57. — DOE (R.P.), VENNES (J.A.) et FLINK (E.B.). — Diurnal variation of 17 hydroxycorticosteroïds, sodium, potassium, magnesium and creatinine in normal subjects and in cases of treated adrenal insufficiency and Cushing's syndrome. J. Clin. Endocr. 1960, *20 :* 253.
58. — EDDY (R.L.). — Aqueous Vasopressin provocative test of anterior pituitary function J. Clin. Endocr. 1968, *28 :* 1836.

59. — EKMAN (H.), HAKANSSON (B.), McCARTHY (J.D.), LEHMANN (J.) et SJOGREN (B.). — Plasma 17 hydroxysteroïds in Cushing's syndrome. J. Clin. Endocr. 1961, *21 :* 684.
60. — ENGEL (E.), HELMREICH (M.L.), HERTOCHER (J.) et BORTH (R.). — Variation du taux plasmatique des dix-sept hydroxycorticostéroïdes au cours du nycthémère et après administration d'A.C.T.H. Sem. Hôp. Paris 1955, *31 :* 70.
61. — ERNEST (I.). — Steroïd excretion and plasma cortisol in 41 cases of Cushing's syndrome with data on corticotrophin and metopyrone tests. Acta Endocr. (Kbh) 1966, *51 :* 511.
62. — FARMER (T.A.), HILL (S.R.), PITTMAN (J.A.) et HEROD (J.W). — The plasma 17 hydroxysteroïd response to corticotrophin, SU 4885 lipopolysaccharide pyrogen. J. Clin. Endocr. 1961, *21 :* 433.
63. — FAURE (J.), BLANQUET (P.), CROIZET M. et MEYNIER (G.). — Rôle de l'hypothalamus antérieur dans le contrôle du métabolisme thyroïdien. J. Physiol. (Paris) 1964, *56 :* 348.
64. — FERRARI (E.), BOSSOLO (P.A.), VANELLI (G.F.) et BRASCHI (A.). — L'état fonctionnel de l'axe hypophyso-surrénalien après corticothérapie prolongé. *Actualités Endocrinologiques* XII[e] série 1971. Expansion Ed. p. 271.
65. — GANN (D.S.) et EGDAHL (R.H.). — Mécanisme of hemodynamic stimulation of 17 hydroxy corticostéroïd secretion. J. Clin. Invest. 1964, *43 :* 1289.
66. — GANN (D.S.) and EGDAHL (R.H.). — Mecanisme of adrenal cortical stimulation by haemorrage. Clin. Res. 1964, *13 :* 243.
67. — GANN (D.S.), OSTRANDER (L.E.) et SCHOEFFLER (J.D.). — A finite state model for the control of adrenal corticosteroïd secretion in (Systems Approach in Biology : Proceedings of the Third System Symposium Case institute of technology) 1966, New York Springer Verlag 1967 (in 9).
68. — GANONG (W.F.), HUME (D.M.). — Endocrinology 1956, *59 :* 293 (in 105, p. 1158).
69. — GILBERT DREYFUS, SAVOIE (J.C.), BERNARD WEIL (E.) et SEBAOUN (J.). — L'épreuve à la post-hypophyse dans l'exploration de la fonction thyroïdienne. Presse Méd. 1960, *45 :* 1647.
70. — GOLD (E.M.), DIRAIMONDO (V.C.), FORSHAM (P.H.). — Quantitation of pituitary corticotrophin reserve in man by use of an adreno-cortical 11 beta hydroxylase inhibitor (SU 4885). Metabolism 1960, *9 :* 3.
71. — GOLD (E.M.), KENT (J.R.), FORSHAM (P.H.). — Clinical use of a new diagnosis agent, methopyrozane (SU 4885) in pituitary and adrenocortical disorders. Ann. Intern. Med 1961, *54,* 175.
72. — GRANT (J.K.) and HALL (P.E.). — Laboratory investigation of the human hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. Scot. Med. J. 1971, *16 :* 157.
73. — GRENWOOD (F.C.), LANDON (J.) et STAMP (T.C.B.). — The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone response to insulin. 1 in control subjects. J. Clin. Invest. 1966, *45 :* 429.
74. — GREENWOOD (F.C.). et LANDON (J.). — Nature (Lon.) 1966, *210 :* 540 (in 145).

75. — GREENWOOD (F.C.) et LANDON (J.). — Assessment of hypothalamic pituitary function in endocrine disease. J. Clin. Path. 1966, *19 :* 284.
76. — GUILLEMIN (R.), HEARN (W.R.), CHEEK (W.R.) et HOUSE HOLDER (D.F.). — Control of corticotrophin release : further studies with in vitro method. Endocr. 1957, *60*, 488.
77. — GUILLEMIN (R.), SCHALLY (A.V.), ANDERSEN (R.), LIPSCOMB (H.S.) et LONG (J.). — On the existence of two types of substances with hypophysiotropic activity : C.R.F. and β C.R.F. Compt. Rend. Acad. Sci. 1960, *250 :* 4462.
78. — GUILLEMIN (R.), SCHALLY (A.V.), LIPSCOMB (H.S.), ANDERSEN (R.), et LONG (J.). — On the presence in dog hypothalamus of 3 corticotripin releasing factors, β and melanocyte stimulating hormones, adrenocorticotropin, Lysin Vasopressin and oxytocin. Endocr. 1962, *70 :* 471.
79. — GUILLEMIN (R.). — Sur la nature des substances hypothalamiques qui contrôlent la secrétion des hormones hypophysaires. J. Physiol. 1962, *55 :* 7.
80. — GWINUP (G.). — Studies on the mecanism of vasopressin induced steroïd secretion in man. Metabolism 1965, *14 :* 1282.
81. — GWINUP (G.). — Test fort pituitary function using vasopressin. Lancet 1965, *2 :* 572.
82. — GWINUP (G.), STEINBERG (T.), KING (C.G.) and VERNIKOS-DANELLIS (J.). — Vasopressin-induced A.C.T.H. secretion in man. J. Clin. Endocr. 1967, *27 :* 427.
83. — HARRIS (G.W.), LEVINES (S.) et SCHINDLER (W.J.). — Vasopressin and thyroïd function in the rat ; the effect of estrogenes. J. Physiol. (London) 1964, *170 :* 3, 516.
84. — HARTER (J.G.), REDDY (W.J.) et THORN (G.W.). — Studies on intermittent corticosteroïd dosage regimen. New Engl. J. Med. 1963, *269 :* 591.
85. — HEDGE (G.A.), YATES (M.B.), MARCUS (R.) and YATES (F.E.). — Site of action of Vasopressin in causing corticotropin release. Endocr. 1966, *79 :* 328.
86. — HEDGE (G.A.) et SMELIK (R.G.). — The action of dexamethasone and Vasopressin on hypothalamic C.R.F. production and release. Neuro-Endocrinology 1969, *4 :* 242.
87. — HENKE (W.J.), DOE (R.P.) et JACOBSON (M.E.). — A test of pituitary reserve utilising intravenous SU 4885 with a new method for extraction of 11 desoxycorticosteroïds. J. Clin. Endocr. 1960, *20 :* 1527.
87. bis. HILTON (J.G.), SCIAN (L.F.,) WESTERMANN (C.D.), NAKANO (J.) et KRUCSI (O.R.). — Direct stimulation of adreno-cortical secretion by synthetic Vasopressin in dogs. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 1959, *100 :* 523.
88. — ISRAEL (H.L.) et GOLDSTEIN (R.A.). — Metyrapone test in sarcoïdosis. Amer. Rev. Resp. Dis. 1968, *98 :* 713.
89. — JACKSON (I.M.D.) et MOWAT (J.I.). — Hypothalamic-pituitary-adrenal function in obesity and the cortisol secretion rate following prolonged starvation. Acta Endocr. (Kbh) 1970, *63 :* 415.
90. — JACOBSON (T.), SONDBERG (M.), KOTOVIRTA (M.L.) et STRANDSTROM (L.). — Pituitary adrenal function in patients given long term adrenal steroïd therapy. Acta Endocr. (Kbh) 1968, *59 :* 76.
91. — JAMES (U.H.T.), LANDON (J.), WYNN (V.) et GREENWOOD (F.C.). — J. Endocr. 1968, *40 :* 15 [(in 46) p. 605].

92. — JASANI (M.K.), BOYLE (J.A.) et CARSON (D.W.). — Corticosteroïd — induced hypothalamo— pituitary adrenal axis suppression. Prospective study using two regimens of corticosteroïd therapy. Ann. Rheum. Dis. 1968, *27 :* 352.

93. — JAYLE (M.F.) — Analyse des stéroïdes hormonaux. Deux volumes. Paris. Masson et Cie Ed. 1961, 1962.

94. — JAYLE (M.F.), SCHOLLER (R.), MAUVAIS JARVIS (P.), SZPER (M.). — Exploration de la fonction ovarienne par les gonadotrophines chorioniques associées à la dexamethasone. Application au diagnostic des virilismes ovariens. Clin. Chir. Acta 1962, *13 :* 594.

95. — JENKINS (J.S.), MEAKIN (J.W.), NELSON (D.H.) and THORN (G.W.). Inhibition of adrenal steroïd 11 oxygenation in the dog. Science 1958, *128 :* 478.

96. — JENKINS (J.S.), POTHIER (L.), REDDY (W.J.), NELSON (D.H.) and THORN (G.W.). Clinical experience with selective inhibition of adrenal function. Brit. Med. 1959, *1 :* 398.

97. — JENKINS (J.S.), ELKINGTON (S.G.). — Metyrapone and pyrogen in the assessment of pituitary-adrenal function after removal of pituitary adenoma. Lancet 1964, *7 :* 991.

98. — JENKINS (J.S.), ELSE (W.W.). — Pituitary-adrenal function test in patients with untreated pituitary tumours. The Lancet 1968, *2 :* 940.

99. — KAALUND JENSEN (H.), BLICHERT-TOFT (M.). — Pituitary adrenal function in old age evaluated by the intravenous metopyrone test. Acta Endocr. (Kbh) 1970, *64 :* 410.

100. — KIMBALL (H.R.), LIPSETT (M.B.), ODELL (W.D.) et WOLFF (S.M.). — Comparison of the effect of the pyrogens, étiocholanalone and bacterial endotoxin on plasma cortisol and growth hormone in man. J. Clin. Endocr. 1968, *28 :* 337.

101. — KNAPP (M.S.), KEANE (P.M.) et WRIGHT (J.G.). — Circadian rythm of 11 hydroxycorticosteroïds in depressive illness, congestive heart failure and Cushing's syndrome. Brit. Med. J. 1967, *2 :* 27.

102. — KOELHER (P.O.), O'HALLEY (B.W.), RAYFORD (P.L.), LIPSETT (M.B.) et ODEL (W.D.). — Effect of pyrogen on blood levels of pituitary trophic hormones. Observations of usefulness of the growth hormone response in the detection of pituitary disease. J. Clin. Endocr. 1967, *27 :* 219.

103. — KRIEGER (D.T.), GLICK (S.), SILVERBERG (A). KRIEGER (H.P.). — A comparative study of endocrine tests in hypothalamic disease circadian periodicity of plasma 11 OH CS levels, plasma 11 OH CS and growth hormone response to insulin hypoglycemia and metyrapone responsiveness. J. Clin. Endocr. 1968, *28 :* 1589.

104. — LANDON (J.) WYNN (V.), JAMES (V.H.T.), WOOD (J.B.) — Adrenal response to infused corticotropin in subjects receiving glucocorticoïds. J. Clin. Endocr. 1965, *25 :* 602.

105. — LANDON (J.), JAMES (V.H.T.), STOKER (D.J.). — Plasma-cortisol response to Lysine Vasopressin ; comparison with other tests of human pituitary adreno-cortical function. Lancet, 1965, *2 :* 1156.

106. — LEVELL (M.J.), STITCH (S.R.), NORONHA (M.), VAS (C.). — The assessment of adrenal-cortical function in patients receiving corticotrophin therapy. Acta Endocr. (Kbh) 1970, *64 :* 287.

107. — LEVELL (M.J.), STITCH (S.R.) and NORONHA (M.J.). — Impairment of pituitary adrenal axis following prolonged therapy with corticotrophin. Acta Endocr. (Kbh) 1970, *65 :* 608.
108. — LEVY (A.), BERT (J.M.). — L'insuffisance surrénale des hémochromatoses. Diabète 1962, 79.
109. — LIDDLE (G.W.), ISLAND (D.), LANCE (E.M.) and HARRIS (A.P.). — Alterations of adrenal steroïd patterns in man resulting from treatment with a chemical inhibitor of 11 β hydroxylation. J. Clin. Endocr. 1958, *18* : 906.
110. — LIDDLE (G.W.). — Test of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. J. Clin. Endocr. 1960, *20 :* 1539.
111. — LIGGINS (G.C.). — Foetal autonomy. Ciba Foundation Symposium 1969, p. 218, London : J. and A. Churchill [(in 3) p. 31].
112. — LINDSAY (A.F.), MIGEON (C.S.), NUGENT (C.A.) et BROWN (M.). — The diagnostic value of plasma and urinary 17 cetosteroïds determination in Cushing's syndrome. Am. J. Med. 1956, *20 :* 15.
113. — LINQUETTE (M.), BISERTE (G.), FOSSATI (P.), BENOIT (M.). — Action hypophyso-corticotrope d'un polypeptide isolé de la poudre de post-hypophyse. Ann. Endocr. (Paris) 1961, *22 :* 130.
114. — LINQUETTE (M.) et DECOULX (M.). — Hypercorticismes métaboliques (syndrome de Cushing). Rev. Prat. 1966, *16 :* 4137.
115. — LINQUETTE (M.), FOSSATI (P.), RACADOT (A.), HUBSCHMAN (B.) et DECOULX (M.). — Variations circadiennes de la cortisolémie dans la maladie de Cushing et les états frontières. IX[e] réunion des Endocrinologistes de Langue Française Résumé n° 137, Montréal 1967.
116. — LINQUETTE (M.), RACADOT (A.), FOSSATI (P.) et HUBSCHMAN (B.) — Epreuve de stimulation surrénale par la β 1-24 corticostrophine par voie I.V. Path. Biol. (Sem. Hôp.) 1967, *15 :* 813.
117. — LIVANOU (T.), FERRIMAN (D.) et JAMES (V.H.T.). — Recovery of hypothalamo-pituitary adrenal function after corticosteroïd therapy. Lancet 1967, *2 :* 856.
118. — LUISI (M.), GAMBASSI (G.), MATERAZZI (F.), MENCHINI (G.F.), MARESCOTTI (V.). — Bull. Soc. Ital. Biol. Sper. 1966, *42,* 1493 (169), p. 51.
119. — LUNDBERG (P.O.) and WIDE (L.). — Vasopressin test in tumours of the sellar region. Neuro-Endocr. 1969, *5 :* 64.
120. — LUNDBERG (P.O.), OSTERMAN (P.O.) et WIDE (L.). — Vasopressin test in cases of optic atrophy and optic neuritis. J. Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1971, *34 :* 7.
121. — MACKAY (J.), MONTGOMERY (D.A.D.), KENNEDY (T.L). — Lypressine test in Cushing's syndrome. Lancet 1967, *2 :* 211.
122. — MACKAY (J.), SHERIDAN (B.) and WEAVER (J.A.). — Intermittent corticotrophin therapy : integrity of pituitary adrenal function. The practitioner 1970, *205 :* 646.
123. — MARKS (V.) and SUMMERS (M.). — Pituitary adrenal function in cases of pituitary tumour. Brit. Med. J. 1963, *20 :* 152.
124. — MARTIN (M.M.), MINTZ (D.H.) et TAMAGAKI (H.). — Effect of altered thyroïd function upon steroïd circadian rythms in man. J. Clin. Endocr. 1963, *23 :* 242.

125. — MATSUDA (K.), DUYCK (C.) and GREER (M.A.). — Restoration of the ability of rat pituitary homotransplants to secrete A.C.T.H. if placed under hypothalamic median eminence. Endocr. 1964, *74 :* 939.
126. — MATTINGLY (T.). — A simple fluorimetric method for the estimation of free 11 hydroxy cortico-steroïds in human plasma. J. Clin. Path. 1962, *15 :* 374.
127. — MAULDE (de F.). — Le procès des corticoïdes en rhumatologie. Nouvelles méthodes de sevrage. Thèse Toulouse 1967.
128. — MIROUSE (J.). — Insuffisance surrénale post-cortisonique. Rev. Méd. (Paris) 1967, *8 :* 895.
129. — McCANN (S.M.) et BROBECK (J.R.). — Evidence for all of supra-opticohypophysal system in regulation of adrenocorticotrophin secretion. Proc. Soc. Explt. Biol. Med. 1954, *87 :* 318.
130. — MIGEON (C.J.), TYLER (F.H.), MAHONEY (J.P.), FLORENTIN (A.A.), CASTLE (H.), BLISS (E.L.) et SAMUEL (S.L.T.). — The diurnal variation of plasma levels and urinary excretion of 17 hydroxy corticosteroïds in normal subjects, night workers and blind subjects. J. Clin. Endocr. 1956, *16 :* 622.
131. — MOREAU (L.), JOLY (J.). — Un nouveau test d'exploration de la fonction surrénale : le test au Synacthène. Entretiens de Bichat. Biologie I vol. Paris Expansion Ed. 1966, p. 603.
132. — MURPHY (B.E.P.), ENGLEBERG (W.) et PATTEC (C.J.). — A simple method for the determination of plasma corticoïds. J. Clin. Endocr. 1963, *23 :* 293.
133. — MURPHY (B.E.P.) et PATTEE (C.J.). — The determination of plasma corticoïds by competitive protein-binding analysis using gel filtration. J. Clin. Endocr. 1964, *24 :* 919
134. — MURPHY (B.E.P.). — Application of the propecty of protein-binding to the assay of minute quantities of hormones and other substances. Nature 1964, *201 :* 679.
135. — NAKAGAWA (K.), HORIUCHI (Y.) ; MASHIMO (K.). — Responses of plasma growth hormone and corticosteroïds to insulin and arginine with or without prior administration of dexamethasone. J. Clin. Endocr. 1969, *29 :* 35.
136. — NEBUSCH (R.E.). — The effect of Lysine Vasopressin on the concentration of 11 hydroxy-corticosteroïds in the plasma of children as test of pituitary function. Helvet. Paediat. Acta (Bâle) 1967, *22 :* 376.
137. — NELSON (J.K), MACKAY (J.S.), SHERIDAN (B.) and WEAVER (J.A.). — Intermittent therapy with corticotrophin. Lancet 1966, *2 :* 78.
138. — NUGENT (C.A.). — McDIARMID (W.D.), NELSON (A.R.), TYLER (F.H.). — Rate of adrenal cortisol production in response to maximum stimulation with A.C.T.H. J. Clin. Endocr. 1963, *23 :* 684.
139. — ORTH (D.N.), ISLAND (D.P.) et LIDDLE (G.W.). — Experimental alteration of the circadian rythm in plasma cortisol (17 OH CS) concentration in man. J. Clin. Endocr. 1967, *27 :* 549.
140. — PAVLATOS (F.C.), SMILO (R.P.) et FORSHAM (P.H.). — A rapid screening test for Cushing's syndrome. J.A.M.A, 1965, *193 :* 720.
141. — PENNINGTON (L.F.), KREISBERG (R.A.) et HERSHMAN (J.M.). — Anomalous response to metyrapone in Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma. J. Clin. Endocr. 1970, *30 :* 125.

142. — PERKOFF (C.T.), EIK-NES (K.), NUGENT (C.A.), FRED (M.I.), NIMER (R.A.), SAMUELS (L.T.), RUSH (L.) et TYLER (F.H.). — Studies on the diurnal variation of plasma 17 hydroxy corticosteroïds in man. J. Clin. Endocr. 1959, *19 :* 432.

143. — PETERSON (R.E.). — Plasma corticosterone and hydrocortisone levels in man. J. Clin. Endocr. 1957, *17 :* 1150.

144. — PLAGER (J.E.) et CUSHMAN (P.C.). — Suppression of the pituitary A.C.T.H. response in man by administration of A.C.T.H. or cortisol. J. Clin. Endocr. 1962, *22 :* 147.

145. — QUABBE (H.J.). — Plasma growth hormone response to Vasopressin Acta Endocr. (Kbh) 1970. *63 :* 359.

146. — RACADOT (J.), GIRARD (F.), PEILLON (F.) et BINOUX (M.). — Contribution à la physiopathologie de la maladie de Cushing : histologie de l'hypophyse, étude de la régulation hypophyso-surrénalienne. In : Le syndrome de Cushing. Rapports de la IX[e] réunion des endocrinologistes de Langue Française, Montréal. Publication Ann. Endocr. Masson Ed. 1967.

147. — RAPPAPORT (R.), SEBAOUN (J.), MODAI (J.), DRAY (F.) et DREYFUS (G.). — Exploration de la fonction corticotrope de l'anté hypophyse par le dosage des corticoïdes plasmatiques au cours de la perfusion d'extraits posthypophysaires. Ann. Endocr. (Paris) 1963, *24 :* 445.

148. — RIVAROLA (M.A.), MENDILAHARZU (H.), DAHL (V.), HEINRICH (J.J.), SPADA (R.P.), MORA (H.), BERGADA (C.) et CULLEN (M.). — Pitfalls of functional tests for the etablissment of the etiology of Cushing's syndrome in children and adolescence. J. Clin. Endocr. 1970, *31 :* 254.

149. — ROCHICCIOLI (P.), RIBOT (Cl.), GHISOLFI (J.) et DALOUS (A.). — Le test à la Lysine — 8 — Vasopressine. Pédiatrie 1971, *26,* 1-5.

149 bis — ROYCE (P.C.) et SAYERS (G.). — Pitressin and Blood A.C.T.H. Fred. Proc 1958, 17, 136.

150. — SAFFRAN (M.), SCHALLY (A.V.) et BENFEY (B.G.). — Stimulation of release of corticotrophin from adrenohypophysis by neuro-hypophysiol factor. Endocr. 1955, *57 :* 439.

151. — SAFFRAN (M.), SCHALLY (A.V.). — Can. J. Biochem. 1955, *33 :* 408, [in (158), p. 148].

152. — SCHALLY (A.V.), SAFFRAN (M.) et ZIMMERMAN (B.V.). A corticotrophin releasing factor : partial purification and amino-acid composition. Biochem. J. 1958, *70,* 97.

153. — SCHALLY (A..V), LIPSCOMB (H.S.) et GUILLEMIN (R.). Isolation and animo-acid sequence of 2 corticotrophin releasing factor (2 C.R.F.) from dog pituitary glands. Endocrinology, 1962, *71 :* 164.

154. — SCHALLY (A.V.) et GUILLEMIN (R.). — Isolation and chemical caracterisation of a β C.R.F. from pig posterior pituitary glands. Proc. Soc. Explt. Biol. Med. 1963, *112 :* 1014.

155. — SCHALLY (A.V.), BOWERS (A.Y.), KUROSCIMA (A.), ISHIDA (Y.), CARTER (W.H.) et REDDING (T.W.). — Effect of Lysin Vasopressin dimers on blood pressure and some endocrine functions. Amer. J. Physiol. 1964, *207 :* 378.

156. — SCHALLY (A.V.), BOWERS (C.Y.). — Metabolism 1964, *13 :* 1190 [in (158) p. 148].

157. — SCHALLY (A.V.), MULLER (F.F.), ARIMURA (A.), BOWERS (C.Y.), SAITO (T.), REDDING (T.W.), SAWAMO (S.), PIZZOLATO (P.). — Releasing factors in human hypothalamic neuro-hypophysial extracts. J. Clin. Endocr. 1967, *27 :* 755.

158. — SCHALLY (A.V.) et KASTIN (A.J.). — Commande hormonale activatrice et inhibitrice de la secrétion hypophysaire par l'hypothalamus. Triangle (J. Sandoz Sc. Med.) 1969, *9 :* 147.

159. — SCHALLY (A.V.), ARIMURA (A.), BOWERS (C.Y.), WAKABAYASHI (I.), KASTIN (A.J.), REDDING (T.W.), MITTLER (J.C.), NAIR (R.M.G.), PIZZOLATO (P.) et SEGAL (A.J.). — Purification of hypothalamic releasing hormones of human origin. J. Clin. Endocr. 1970, *31*, 291.

160. — SENDRAIL (M.), GLEIZES (L.), IZARD (M.J.) et CHKILI (T.). — Les modalités de l'action de la Vasopressine à l'égard des variations plasmatiques des corticoïdes. Recherches sur le rôle de l'hypophyse. In *Actualités Endocrinologie* VII[e] série. L'expansion Ed., 1966, p. 151.

161. — SMELICK (P.G.) et SAWYER (C.H.). — Effects of implantation of cortisol into the brain system of pituitary gland on the adrenal response to stress in the rabbit. Acta Endocr. (Kbh) 1962, *41 :* 561.

162. — SOFFER (L.J.), LANNACONNE (A.) et GABRILOVE (J.L.). — Cushing's syndrome. A study of fifty patients. Ann. J. Med. 1961, *30 :* 129.

163. — STROTT (C.A.), NAKAGAWA (K.), NANKIN (H.), NUGENT (C.A.). — A phenylalanine Lysine-Vasopressin test in A.C.-T.H. release. J. Clin. Endocr. 1967, *27 :* 448.

164. — SUC (J.M.), JOFFRE (F.)., CONTE (J.), CARCY (J.B.), BEC (Ph.) et BOULARD (C.). — Le cathétérisme et l'opacification radiologique des veines surrénaliennes. Presse Méd. 1970, *78 :* 589.

165. — TAKEBE (K.), SETAISHI (M.), HIRAMA (M.), YAMAMOTO (M.) et HORIUCHI (Y.). — Effects of bacterial pyrogen on the pituitary adrenal axis at various times in the 24 hours. J. Clin. Endocr. 1966, *26 :* 437.

166. — TAKEBE (K.), KUROSHIMA (A.), YAMAMOTO (M.), HORIUCHI (T.) et ITOH (S.). — Effect of Lysine Vasopressin dimer on corticotropin release in man. J. Clin. Endocr. 1968, *28 :* 73.

167. — TAKEBE (K.), KUNITA (H.), SAKAKURA (M.), HORIUCHI (Y.). — Effect of dexamethasone on A.C.T.H. release induced by Lysine Vasopressin in man ; time intervalle between dexamethasone and Vasopressin injection. J. Clin. Endocr. 1968, *28 :* 644.

168. — TEPPERMAN (J.). — Metabolic and endocrine physiology. 11nd ed 1968 Year Book Medical Publishers Inc. Chicago.

169. — TRONCHETTI (F.), MARESCOTTI (V.), FRANCHI (F.) et LUISI (M.). — Etude dynamique de la fonction corticosurrénalienne dans l'hypogonadisme masculin. In *Actualités Endocrinologiques* 1969, Paris X[e] série. L'expansion Ed. 1969, p. 47.

170 — TUCCI (J.R.), ESPINER (E.A.), JAGGER (R.I.), LAULER (D.P.) et THORN (G.W.). — Vasopressin in the evaluation of pituitary adrenal function. Ann. Int. Med. 1968, *69 :* 191.

171. — TURIAF (J.). — Méthodes et examens de laboratoire pour le diagnostic de la sarcoïdose. Rev. Prat. 1969, *19 :* 5549.

172. — VAGUE (J.), SIMONIN (R.), CODACCIONI (J.L.), GARRIGUES (J.C.), et ROUX (G.). — Les frontières entre l'obésité et l'hypercortisolisme du syndrome de Cushing IX° Congresso Naz. Soc. Ital. Endocr. Pisa Mariotti P. Ed. p. 127, 1961.

173. — VAGUE (J.), SIMONIN (R.), GARRIGUES (J.C.) et MARRIQ (P.). — Etude de quelques fonctions endocriniennes dans les obésités. X° Congresso Naz. Soc. Ital. Endocr. Pavia Cordani A. Ed. Pavia 1963, p. 205.

174. — VAGUE (J.), BOYER (J.), VAGUE (Ph.), CLEMENT (M.) CODACCIONI (J.L.). — Les frontières de la maladie de Cushing. IX° réunion des endocrinologistes de langue française. Le syndrome de Cushing Masson Ed., Paris 1967.

175. — VERMEULEN (A.) et VAN DER STRAETEN (M.). — Determination of plasma cortisol by a fluorometric method. J. Clin. Endocr. 1964, *24 :* 1188.

176. — VERNIKOS-DANELLIS (J.). — Endocrinology 1965, *76 :* 122 [in (147), p. 147].

177. — VAN DER WAL, WIEGMAN (T.), JANSEN (J.F.) DELVER (A.) and DE WIELD (D.). — Evaluation of pituitary adrenal function in children. Acta Endocr. (Kbh) 1965, *48 :* 81.

178. — WEBB-PEPLOE (M.M.), SPATHIS (G.S.) and REED (P.I.). — Cushing's syndrome : use of Lysine Vasopressin to distinguish overproduction of corticotrophin by pituitary from other cause of adrenal cortical hyperfunction. Lancet 1967, *1 :* 195.

179. — YALOW (R.S.). — Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J. Clin. Invest. 1960, *39 :* 1157.

180. — YATES (F.E.), KIRSCHMAN (R.) et OLSHEN (B.). — Analysis of adenohypophysal blood flow in the rat by radioisotope washout : estimate of the vasomotor activity of vasopressin in the anterior pituitary. Endocrinology 1966, *79 :* 341.

181. — YATES (F.E.). — Physiological control of adrenal cortical hormone secretion in the adrenal cortex. Eisenstein A.B. Ed. Little Brown and Co, p. 133, 1967 [(in 9), p. 65].